

Figura 3 – A melatonina protege a organização da F-actina em células H9C2 contra H/R via ERK1 *in vitro*. Imagens representativas de microscopia confocal mostram células de H9C2 coradas com FITC-faloídina. Os resultados mostraram que a H/R simulada induziu disposição da actina mais difusa e irregular em comparação com o grupo controle. A melatonina preservou a organização de actina mais regular e bem definida e o PD98059 (inibidor ERK1) reduziu a proteção da melatonina. bar = 20 μ m. (Controle: grupo de controle; H/R: grupo H/R; H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: grupo H/R + melatonina + PD98059). Pág. 48

Editorial

Novo Editor-Chefe, Novos Desafios

Minieditorial

Estratificação de Risco Cardiovascular: Do Fenótipo para o Genótipo?

Efeitos Cardioprotetores da Melatonina na Lesão de Reperusão

Artigos Originais

Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial: Desenvolvimento e Avaliação de um Aplicativo de Saúde Móvel para Suporte à Decisão Compartilhada

Associação de Múltiplas Variantes Genéticas com a Extensão e Gravidade da Doença Coronária

Acurácia Prognóstica do Escore GRACE em Octogenários e Nonagenários com Síndromes Coronarianas Agudas

Prevalência de Dislipidemias em Três Regiões na Venezuela: Resultados do Estudo VEMSOLS

Atividade Física no Tempo Livre, porém não Atividade Física no Deslocamento, está Associada com Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

Efeitos Protetores Induzidos pela Melatonina nos Cardiomiócitos Contra Lesões de Reperusão Parcialmente Através da Modulação Dde IP3R e SERCA por Meio da Ativação de ERK1

Correlação das Alterações Eletrocardiográficas com a Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrofica

Construção e Validação Psicométrica do HIPER-Q para Avaliar o Conhecimento de Pacientes Hipertensos em Reabilitação Cardíaca

Troponinas I Sensíveis em Pacientes com Dor Torácica – Associação com Lesões Coronarianas Significativas e Variação em Insuficiência Renal Crônica

Respostas Cardíacas e Musculoesqueléticas aos Efeitos do Tilt Test Passivo e Ativo em Indivíduos Saudáveis

Artigo de Revisão

Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos Cardíacos Congênitos e Alterações Oftalmológicas – Sistematização para o Diagnóstico na Prática Clínica

Ponto de vista

Déficit Cognitivo na Insuficiência Cardíaca e os Benefícios da Atividade Física Aeróbia

Correlação Clínico-Radiográfica

Caso 1/2018 – Síndrome Restritiva, Preponderante de Ventrículo Esquerdo, em Mulher de 28 Anos

Relato de Caso

Gravidez em Portadora de Doença de Kawasaki com Múltiplos Aneurismas de Artérias Coronárias

Imagem

Cor Triatriatum Sinistrum

Carta ao Editor

Caquexia Cardíaca - Uma Janela para os Distúrbios de Emaciação



Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

Nome do associado SBC: Seu Nome
Filiação: 212351354
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354
Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube



Sumário - Contents

Editorial

Novo Editor-Chefe, Novos Desafios

New Editor-in-Chief, New Challenges

Carlos Eduardo Rochitte

.....página 1

Minieditorial

Estratificação de Risco Cardiovascular: Do Fenótipo para o Genótipo?

Cardiovascular Risk Stratification: From Phenotype to Genotype?

Marcio Sommer Bittencourt

.....página 4

Efeitos Cardioprotetores da Melatonina na Lesão de Reperusão

Cardioprotective Effects of Melatonin in Reperfusion Injury

Francisco R. M. Laurindo

.....página 6

Artigos Originais - Original Articles

Arritmia Clínica

Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial: Desenvolvimento e Avaliação de um Aplicativo de Saúde Móvel para Suporte à Decisão Compartilhada

Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Development and Evaluation of a Mobile Health Application to Support Shared Decision-Making

Laura Siga Stephan, Eduardo Dytz Almeida, Raphael Boesche Guimarães, Antonio Gaudie Ley, Rodrigo Gonçalves Mathias, Maria Valéria Assis, Tiago Luiz Luz Leiria

.....página 8

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Associação de Múltiplas Variantes Genéticas com a Extensão e Gravidade da Doença Coronária

Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease

Simone Cristina Pinto Matheus Fischer, Simone Pires Pinto, Lívia Campos do Amaral Silva Lins, Henrique Tria Bianco, Carlos Manoel de Castro Monteiro, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar

.....página 17

Cardiogeriatría

Acurácia Prognóstica do Escore GRACE em Octogenários e Nonagenários com Síndromes Coronarianas Agudas

Prognostic Accuracy of the GRACE Score in Octogenarians and Nonagenarians with Acute Coronary Syndromes

Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior, Luisa Gondim dos Santos Pereira, Thiago Menezes Barbosa de Souza, Vitor Calixto de Almeida Correia, Felipe Kalil Beirão Alexandre, Gabriella Sant'Ana Sodré, Jessica Gonzalez Suerdieck, Felipe Ferreira, Marcia Maria Noya Rabelo, Luis Cláudio Lemos Correia

.....página 25

Epidemiologia

Prevalência de Dislipidemias em Três Regiões na Venezuela: Resultados do Estudo VEMSOLS

Prevalence of Dyslipidemias in Three Regions in Venezuela: The VEMSOLS Study Results

Juan P. González-Rivas, Ramfis Nieto-Martínez, Imperia Brajkovich, Eunice Ugel, Alejandro Rísquez

.....página 31

Atividade Física no Tempo Livre, porém não Atividade Física no Deslocamento, está Associada com Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants

Francisco José Gondim Pitanga, Sheila M.A. Matos, Maria da Concei o Almeida, Sandhi Maria Barreto, Estela M. L. Aquino

.....página 37

Fisiologia Celular

Efeitos Protetores Induzidos pela Melatonina nos Cardiomiócitos Contra Lesões de Reperfusão Parcialmente Através da Modula o Dde IP3R e SERCA por Meio da Ativa o de ERK1

Melatonin-Induced Protective Effects on Cardiomyocytes Against Reperfusion Injury Partly Through Modulation of IP3R and SERCA2a Via Activation of ERK1

Shunying Hu, Pingjun Zhu, Hao Zhou, Ying Zhang, Yundai Chen

.....página 45

Miocardiopatias

Correla o das Altera es Eletrocardiográficas com a Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Correlation of Electrocardiographic Changes with Cardiac Magnetic Resonance Findings in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Gabriela Miana de Mattos Paixão, Horácio Eduardo Veronesi, Halsted Alarcão Gomes Pereira da Silva, José Nunes de Alencar Neto, Carolina de Paulo Maldi, Luciano de Figueiredo Aguiar Filho, Ibrahim Masciarelli Francisco Pinto, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França, Edileide de Barros Correia

.....página 53

Reabilita o Cardiovascular

Constru o e Valida o Psicométrica do HIPER-Q para Avaliar o Conhecimento de Pacientes Hipertensos em Reabilita o Cardíaca

Development and Psychometric Validation of HIPER-Q to Assess Knowledge of Hypertensive Patients in Cardiac Rehabilitation

Rafaella Zulianello dos Santos, Christiani Decker Batista Bonin, Eliara Ten Caten Martins, Moacir Pereira Junior, Gabriela Lima de Melo Ghisi, Kassia Rosangela Paz de Macedo, Magnus Benetti

.....página 61

Terapia Intensiva Cardiológica/Emergências

Troponinas I Sensíveis em Pacientes com Dor Torácica – Associa o com Lesões Coronarianas Significativas e Varia o em Insuficiência Renal Crônica

Sensitive Troponin I Assay in Patients with Chest Pain – Association with Significant Coronary Lesions with or Without Renal Failure

Alexandre de Matos Soeiro, Danielle Menosi Gualandro, Aline Siqueira Bossa, Cindel Nogueira Zullino, Bruno Biselli, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Carlos Vicente Serrano Jr., Mucio Tavares de Oliveira Junior

.....página 69

Tilt Test

Respostas Cardíacas e Musculoesqueléticas aos Efeitos do Tilt Test Passivo e Ativo em Indivíduos Saudáveis

Cardiac and Musculoskeletal Responses to the Effects of Passive and Active Tilt Test in Healthy Subjects

Rogério Ferreira Liporaci, Marcelo Camargo Saad, Julio César Crescêncio, Fabiana Marques, Debora Bevilaqua-Grossi, Lourenço Gallo-Júnior

.....página 75

Artigo de Revisão - Review Article

Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos Cardíacos Congênitos e Alterações Oftalmológicas – Sistematização para o Diagnóstico na Prática Clínica

Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes – Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice

Priscila H. A. Oliveira, Beatriz S. Souza, Eimi N. Pacheco, Michele S. Menegazzo, Ivan S. Corrêa, Paulo R. G. Zen, Rafael F. M. Rosa, Claudia C. Cesa, Lucia C. Pellanda, Manuel A. P. Vilela

.....página 85

Ponto de vista - Viewpoint

Déficit Cognitivo na Insuficiência Cardíaca e os Benefícios da Atividade Física Aeróbia

Cognitive Deficit in Heart Failure and the Benefits of Aerobic Physical Activity

Maria Luíza de Medeiros Rêgo, Daniel Aranha Rego Cabral, Eduardo Bodnariuc Fontes

.....página 92

Correlação Clínico-radiográfica - Clinikoradiological Session

Caso 1/2018 – Síndrome Restritiva, Preponderante de Ventrículo Esquerdo, em Mulher de 28 Anos

Case 1/2018 – Preponderant Left Ventricular Restrictive Syndrome in a 28-Year-Old Woman

Edmar Atik e Danielle Haddad Syllos Dezen

.....página 96

Relato de Caso - Case Report

Gravidez em Portadora de Doença de Kawasaki com Múltiplos Aneurismas de Artérias Coronárias

Pregnancy in Woman with Kawasaki Disease and Multiple Coronary Artery Aneurysms

Walkiria Samuel Avila, Antônio Fernando Diniz Freire, Alexandre Anderson de Sousa Soares, Ana Neri

Rodrigues Epitácio Pereira, José Carlos Nicolau

.....página 98

Imagem - Image

Cor Triatriatum Sinistrum

Cor Triatriatum Sinistrum

Hitesh Raheja, Vinod Namana, Norbert Moskovits, Gerald Hollander, Jacob Shani

.....página 102

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Caquexia Cardíaca - Uma Janela para os Distúrbios de Emaciação

Cardiac Cachexia – A Window to the Wasting Disorders

Andrew J Stewart Coats

.....página 103

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose, Salvador, BA – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Domingo M. Braille – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP – 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 Bufollo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Povoá

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 110, Nº 1, Janeiro 2018

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

Impressão

Farol Editora

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Novo Editor-Chefe, Novos Desafios

New Editor-in-Chief, New Challenges

Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração - InCor; Hospital do Coração - HCOR, São Paulo, SP – Brasil

É uma grande honra e felicidade ter sido indicado para servir como novo Editor-Chefe dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* para o período de 2018 a 2021. Gostaria de agradecer nesse primeiro editorial aos meus pares e colegas que têm manifestado franco e total apoio à minha indicação. É sem dúvida alguma também um grande desafio tentar contribuir para este que é o nosso mais importante periódico científico de Cardiologia na América do Sul.

É sobre os ombros de editores-chefes anteriores que me coloco para humildemente colaborar com este importante veículo de transmissão de informação científica da nossa comunidade. O trabalho feito até aqui é grandioso e só foi possível graças à colaboração de editores associados e dos revisores que fazem parte desta grande família dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. E assim continuará. Por isso peço o apoio de todos nesta tarefa dos próximos anos.

Proposta por Dante Pazzanese e Luiz V. Décourt a constituição de um comitê de redação para a revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* tiveram como primeiro “diretor” Dr. Jairo Ramos, que consta como o proponente deste nome que persiste desde 1948 até hoje. Desde então, as histórias da Cardiologia Brasileira, de sua Sociedade e dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* se confundem através das décadas. Interessante notar que o primeiro trabalho publicado, inteiramente em inglês, foi “*The electrocardiographic evidence of local ventricular ischemia*”, assinado por Robert H. Bayley e Jolm S. La Due, de Oklahoma City, Estados Unidos (Figura 1).¹ Isso demonstra claramente que o potencial de internacionalização dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* sempre esteve no seu DNA. Cabe a nós como sociedade desenvolvê-lo plenamente.

Em especial gostaria de agradecer ao nosso editor-chefe passado Dr. Luiz Felipe P. Moreira pela sua excelente gestão e por passar os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* para mim bem estruturado e organizado. Seu editorial de dezembro último revê as conquistas dos últimos oito anos, período em que atuei como editor associado dos métodos diagnósticos

e imagem.² O aprendizado a que me expus durante sua gestão e seu apoio foram fundamentais para que tomasse a decisão de me candidatar a editor-chefe dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

Muitas ações estão planejadas para que possamos tornar os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* mais ágil no processo de revisão de artigos e mais atrativo para os autores. A evolução da ciência e dos periódicos que a veicula é constante e os nossos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* precisam se preparar para acompanhar essas mudanças e inovações.

Na gestão 2018-2021, duas vigas mestres serão as bases para guiar essa inovação: a internacionalização e a busca da melhora do fator de impacto do nosso periódico. Os motivos para essa escolha estão nos dados apresentados nos últimos anos pelo nosso periódico indicando estabilidade do fator de impacto pouco acima de 1 e a não aderência aos quesitos de internacionalização recomendados pela Scielo.

A primeira guia vem sendo defendida pela Scielo já há algum tempo e será mais enfatizada nos próximos anos. Um primeiro aspecto da internacionalização é a participação de editores associados internacionais. Iniciaremos 2018 com dois novos editores internacionais e um co-editor internacional e assim atingiremos o recomendado pela Scielo de aproximadamente 30% de editores associados internacionais. Com essas medidas, procuramos dar mais visibilidade internacional e atrair a “boa ciência” para os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* no formato de artigos originais. Ainda nos artigos de revisão deveremos manter a tradição de revisar assuntos da Cardiologia e dos limites dessa com outras especialidades, sempre apontando para quais os passos futuros na área, como no artigo de revisão deste nosso número de janeiro.³ Estamos renovando nossos editores associados, os revisores internacionais e nosso conselho editorial com objetivo de dar mais agilidade e qualidade aos artigos publicados nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

A colaboração internacional tem sido um mecanismo de melhora do fator de impacto em periódicos internacionais em alguns países europeus. Creio que precisamos melhorar nosso desempenho nesse quesito e o caminho é a adoção de medidas para internacionalização dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Fica claro que nossos dois objetivos principais nesta gestão são sinérgicos entre si.

Além disso, estão programadas medidas para modernizar e agilizar o processo de revisão de artigos, na tentativa de obter uma rápida resposta aos autores sobre a aceitação ou não de seus artigos nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Queremos atingir um maior grau de satisfação dos autores e revisores durante os processos editoriais dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Um primeiro e importante passo é a adoção de um novo sistema eletrônico de submissão,

Palavras-chave

Publicações Periódicas como Assunto/história; Publicações Periódicas como Assunto/tendências; Fator de Impacto de Revistas; Editoração/tendências.

Correspondência: Carlos Eduardo Rochitte •

Instituto do Coração - InCor - Setor de Ressonância e Tomografia Cardiovascular
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Andar AB. CEP 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rochitte@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180012

mais provavelmente o *ScholarOne*, que permitirá um manejo mais prático e rápido dos artigos de todos os pontos de vista, dos autores, editores associados, editor-chefe, revisores e assistentes editoriais. Além disso, vamos trabalhar de forma muito próxima aos autores e revisores para obtermos uma revisão rápida e efetiva e que permita a tomada de decisão pelos editores da forma mais precisa e eficiente possível.

Algumas mudanças de formato dos artigos também estão sendo planejadas, para torná-los mais concisos, diretos e pragmáticos. Em recente visita do Prof. Valentin Fuster, *Editor-in-Chief* do JACC, perguntamos “*How do you do it?*” e obtivemos como resposta um “*Keep it simple!!*”. Acho que devemos ouvir e seguir esse conselho. Assim, mini-editoriais para os artigos originais e a Figura 1 resumizando o artigo são modificações formais que estamos implementando.

Mas nem tudo está planejado linearmente como descrito acima. Novos desafios vão demandar a participação de todos os “*players*” deste processo científico, incluindo nossos associados da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Em recente reunião da Scielo, essa determinou novas diretrizes para serem seguidas pelos periódicos latino-americanos, algumas delas com características disruptivas e efeitos finais

ainda imprevisíveis. Como exemplos mais importantes estão a publicação continuada e o conceito de “ciência aberta”. Esse último inclui a publicação em repositórios dos dados fontes que geraram os resultados daquele manuscrito. Essa publicação torna os dados públicos e passivos de serem usados, checados e re-analisados por outros grupos que não os autores originais. Apesar de extremamente controverso, esse mecanismo parece aumentar o número de citações dos artigos e, portanto, do impacto desses e do periódico, além do ganho de credibilidade dos artigos e periódicos. Isso funcionaria da mesma forma no nosso ambiente científico nacional? Essa é uma resposta que apenas a comunidade científica pode dar e cuja decisão de adoção pelos nossos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* terá que passar por profunda e ampla discussão. Nessa mesma linha, e possivelmente ainda mais controversa, a “ciência aberta” propõe a aceitação de artigos no formato “*preprint*”. De forma sumária, já existem repositórios *online* que aceitam artigos científicos ainda sem passar pelo processo de revisão pelos pares ou *peer-review*. Isso garante que os autores mantenham a “propriedade” da ideia e dados ali contidos de forma imediata, com capacidade de serem citados por outros autores, mas pode gerar a exposição de artigos de baixa qualidade. Por outro lado, durante a exposição, como num fórum de internet, podem ser feitos comentários que os autores podem usar para melhorar a qualidade de sua publicação. Muitos periódicos já aceitam a submissão de artigos que foram publicados como “*preprint*”. Devem os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* também aceitar? Novamente, ampla discussão e um grande desafio se coloca à nossa frente para nos adaptarmos a essa nova realidade digital deste nosso mundo virtual. A Scielo parece estar apoiando fortemente essas medidas que em breve serão consideradas como mandatórias. Na literatura existem evidências que movimentos em direção à “ciência aberta” aumentam o fator de impacto dos periódicos.^{4,5} Acho que temos que acompanhar a mudança dos tempos...

Planejamos ainda utilizar de forma mais intensa as mídias sociais para a divulgação do conteúdo dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Já temos dados claros na literatura, por exemplo, de que a presença dos periódicos no Twitter aumenta sobremaneira o número de citação dos artigos e o seu impacto.⁶

Mas algumas coisas nunca mudam e a “boa ciência” e a relevância dos artigos continuam dependendo de aspectos científicos tradicionais, como modificar a prática clínica, gerar novos conhecimentos ou ideias sobre a fisiopatologia, história natural ou tratamento de uma doença. Baseado nessa “boa ciência” que tem sido cultivada pelos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* ao longo de sete décadas de existência, e por representar a ciência de uma das maiores sociedades de cardiologia do mundo é que tenho certeza que o futuro do nosso periódico *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* é brilhante e continuará se mesclando com a história da Cardiologia brasileira.

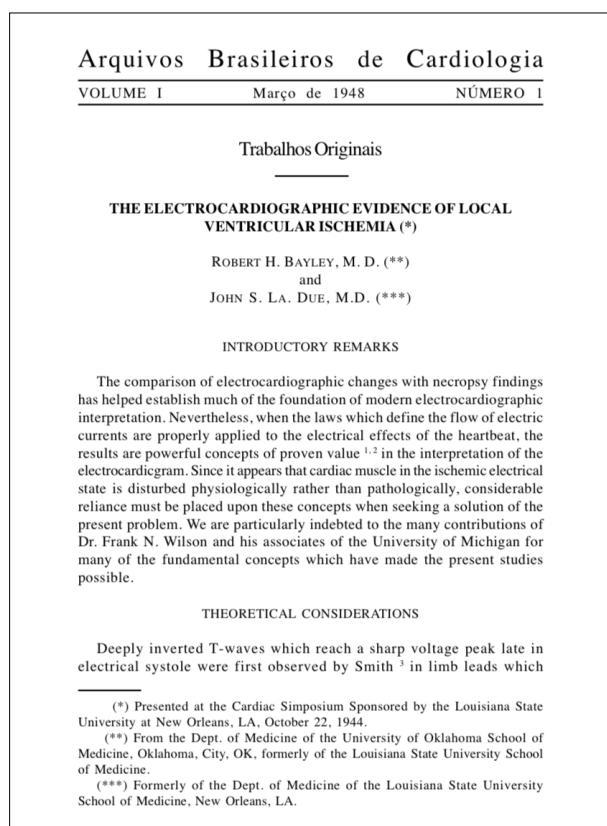


Figura 1 – Primeira página do primeiro artigo publicado pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia em 1948.

Referências

1. Bayley RH, Due JSL. The electrocardiographic evidence of local ventricular ischemia. *Arq Bras Cardiol.* 1948;1(1):1-18.
2. Moreira LFP. O Desafio de oito anos na direção editorial dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(6):502-6.
3. Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos Cardíacos Congênitos e Alterações Oftalmológicas – Sistematização para o Diagnóstico na Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol.* 2018
4. Piwowar HA, Day RS, Fridsma DB. Sharing detailed research data is associated with increased citation rate. *PLoS One.* 2007;2(3):e308.
5. Metcalfe TS. The Citation impact of digital preprint archives for solar physics papers. *Solar Phys.* 2006;239(1-2):549-53.
6. Ortega JL. The presence of academic journals on Twitter and its relationship with dissemination (tweets) and research impact (citations). *Aslib J Inform Manag.* 2017;69(6):674-87.



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

Estratificação de Risco Cardiovascular: Do Fenótipo para o Genótipo?

Cardiovascular Risk Stratification: From Phenotype to Genotype?

Marcio Sommer Bittencourt

Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein; Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica - Hospital Universitário e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Universidade de São Paulo; Diagnósticos da América (DASA) - São Paulo, SP - Brasil

Os escores de risco cardiovascular, como o escore de risco de Framingham, são amplamente recomendados pelas diretrizes clínicas de avaliação de risco cardiovascular.¹ No entanto, diversos estudos demonstram limitações para o seu uso,^{2,3} particularmente em pacientes de risco intermediário, jovens com história familiar francamente positiva e mulheres. Dentre as diversas ferramentas adicionais estudadas para refinar a estratificação de risco com métodos complementares, o uso de informações genéticas tem sido proposto como uma forma de melhorar a predição de risco.⁴

Diversos polimorfismos genéticos estão associados com um maior risco cardiovascular, todavia, o valor adicional do seu uso na prática clínica ainda não está definido. Um dos principais motivos para esta limitação é que a doença aterosclerótica é multifatorial, e o papel individual de cada polimorfismo é restrito. Como diversos polimorfismos associados à doença aterosclerótica já foram identificados, muitos autores têm combinado diversos polimorfismos na tentativa de desenvolver escores genéticos mais robustos para a predição de risco cardiovascular. Apesar do grande entusiasmo com a importância da carga genética individual no desenvolvimento do risco cardiovascular, dados prévios sugerem que mesmo com a inclusão de mais de 50 polimorfismos diferentes a melhor da estratificação de risco é bastante limitada, e de pouco valor para uso clínico em sua forma atual.⁵

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda/genética; Síndrome Metabólica; Fatores de Risco; Medição de Risco; Polimorfismo Genético.

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

Hospital Universitário - Universidade de São Paulo - Av. Lineu Prestes, 2565
CEP 05508-000, São Paulo - Brasil
E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu

DOI: 10.5935/abc.20180010

Referências

1. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione AN, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose-2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 supl 1):1-76. doi:10.5935/abc.20170121
2. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2015;66(15):1657-68. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.066
3. Cesena FHY, Laurinavicius AG, Valente VA, Conceicao RD, Santos RD, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Stratification and Statin Eligibility Based on the Brazilian vs. North American Guidelines on Blood Cholesterol Management. Arq Bras Cardiol. 2017;108(6):508-15. doi: 10.5935/abc20170088
4. Dudbridge F. Polygenic Epidemiology. *Genetic Epidemiol.* 2016;40(4):268-72. doi:10.1002/gepi.21966
5. Morris RW, Cooper JA, Shah T, Wong A, Drenos F, Engmann J, et al. Marginal role for 53 common genetic variants in cardiovascular disease prediction. *Heart*. 2016;102(20):1640-7. doi:10.1136/heartjnl.2016.309298
6. Fischer SCP, Pinto SP, Lins LCA, Bianco HT, Monteiro CMC, Pinheiro LFM, et al. Associação múltiplas variantes genéticas com a extensão e gravidade da doença coronária. Arq Bras Cardiol. 2018;110(1)online/ahead of print Doi:10.5935/abc.2017.0177
7. Keyes KM, Davey Smith G, Koenen KC, Galea S. The mathematical limits of genetic prediction for complex chronic disease. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(6):574-9. doi:10.1136/jech.2014.204983



Efeitos Cardioprotetores da Melatonina na Lesão de Reperfusão

Cardioprotective Effects of Melatonin in Reperfusion Injury

Francisco R. M. Laurindo

Laboratório de Biologia Vascular - Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

A possibilidade de se limitar uma lesão miocárdica isquêmica tem sido um importante foco de pesquisa cardiovascular ao longo de 4 décadas e, literalmente, milhares de intervenções foram testadas nesse sentido.¹ Infelizmente, essa tem sido uma longa saga não concluída e, com exceção da reperfusão, a maioria das intervenções não foram bem-sucedidas na área clínica.¹ Com o advento das formas clínicas de reperfusão, o objetivo desses estudos passou a ser identificar terapias adjuvantes que protejam o miocárdio da lesão de reperfusão. Contudo, praticamente nenhuma intervenção conseguiu alcançar, de fato, um cenário realista de teste clínico, apesar de terapias celulares e outras intervenções emergentes, tais como o transplante mitocondrial, apresentar possibilidades concretas de trazer uma nova perspectiva de cardioproteção. Estima-se que o total de investimentos mundiais em pesquisa sobre cardioproteção realizados por agências de financiamento tenha ultrapassado 1 bilhão de dólares americanos até o momento.¹ Portanto, é plausível questionar se é justificável insistir nesse tipo de investigação.¹ Com esse intuito, o Instituto Nacional da Saúde dos EUA (*National Institutes of Health*) criou um consórcio para realizar uma rigorosa avaliação pré-clínica das terapias cardioprotetoras (CAESAR).² Hoje, a resposta para essas questões na área de isquemia/reperfusão depende dos resultados dos estudos em andamento.^{1,3} Enquanto isso, é possível que compreender os mecanismos pelos quais intervenções específicas promovam cardioproteção na lesão de reperfusão tenha implicações mecanísticas em outras áreas. Por exemplo, várias anormalidades relacionadas à regulação do cálcio na isquemia/reperfusão podem ser relevantes para compreender a fisiopatologia da insuficiência cardíaca,⁴ e vias de sinalização associadas com respostas à hipóxia podem modular muitos aspectos da resposta vascular à lesão.⁵ Portanto, a investigação de intervenções acessíveis e não tóxicas, que promovam proteção ao cardiomiócito e em

particular a identificação de mecanismos associados, pode ser relevante em diversos aspectos.

O artigo de Hu S et al.,⁶ nesta edição, traz uma contribuição a esse cenário. Os autores demonstram que as concentrações farmacológicas do hormônio melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), produzido pela glândula pineal, promove cardioproteção. Primeiramente, os autores utilizaram um modelo de cultura de uma linhagem de cardiomiócitos submetidos à hipóxia/reperfusão, e mostraram que o pré-tratamento com melatonina resulta em redução na morte celular e melhor organização do citoesqueleto da actina. Os autores questionaram se esses mecanismos protetores poderiam estar associados a uma melhor regulação do cálcio. De fato, a incubação com melatonina promoveu uma diminuição na sobrecarga de cálcio intracelular. Ainda, preveniu o aumento na expressão do receptor inositol trifosfato e a diminuição na expressão de Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA), ambos associados à hipóxia/reperfusão. Esses dois últimos foram reproduzidos em um modelo de isquemia/reperfusão em ratos. Esses resultados indicam uma melhora na regulação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático, e conseqüentemente a existência de um possível mecanismo de cardioproteção. Ainda, vale mencionar que a incubação com melatonina causou um aumento na fosforilação de ERK1 (isto é, ativação da quinase 1 regulada por sinal extracelular) e a inibição farmacológica do ERK1 na presença do composto PD98059 anulou os efeitos protetores da melatonina sobre a sobrevivência celular, organização da actina e regulação do cálcio. Assim, a preservação da ativação da ERK1 é um mecanismo provável dos efeitos protetores da melatonina.

Este estudo soma-se a outros trabalhos, indicando um efeito cardioprotetor da melatonina por uma gama de mecanismos antioxidantes,⁷ que inclui a preservação da integridade mitocondrial.⁸ É provável que tal efeito antioxidante possa ter contribuído para a melhor regulação do cálcio. Todos esses dados sugerem que os mecanismos associados com cardioproteção dependente de melatonina merecem mais estudos, os quais podem resultar no desenvolvimento de intervenções não tóxicas e acessíveis. Essas, por sua vez, podem ter muitas implicações, inclusive mostrar que a cardioproteção não está morta.¹

Palavras-chave

Melatonina / farmacologia; Reperfusão Miocárdica / fisiopatologia; Reperfusão Miocárdica / prevenção e controle; Antioxidantes / farmacologia.

Correspondência: Francisco R. M. Laurindo •

Laboratório de Biologia Vascular do InCor - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, Pinheiros, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: francisco.laurindo@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180011

Fontes de financiamento

A pesquisa realizada no laboratório do autor recebe o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), CEPID-Redoxoma grant 2013/07937-8.

Referências

1. Lefer DJ, Marbán E. Is cardioprotection dead? *Circulation*. 2017;136(1):98-109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027039.
2. Lefer DJ, Bolli R. Development of an NIH consortium for preclinical AssESment of CARdioprotective therapies (CAESAR): a paradigm shift in studies of infarct size limitation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):332-9. doi: 10.1177/1074248411414155.
3. Shin B, Cowan DB, Emani SM, Del Nido PJ, McCully JD. Mitochondrial Transplantation in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:595-619. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_31.
4. Dietl A, Maack C. Targeting mitochondrial calcium handling and reactive oxygen species in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14(4):338-49. doi: 10.1007/s11897-017-0347-7.
5. Christoph M, Ibrahim K, Hesse K, Augstein A, Schmeisser A, Braun-Dullaeus RC, et al. Local inhibition of hypoxia-inducible factor reduces neointima formation after arterial injury in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):641-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.048.
6. Hu S, Zhu P, Zhou H, Zhang Y, Chen Y. Efeitos protetores induzidos pela melatonina nos cardiomiócitos contra lesões de reperfusão parcialmente através da modulação de IP3R e SERCA por meio da ativação de ERK1 (In this issue). *Arq Bras Cardiol*. 2017 [Epub ahead of print].
7. Yang Y, Sun Y, Yi W, Li Y, Fan C, Xin Z, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res*. 2014;57(4):357-66. doi: 10.1111/jpi.12175.
8. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1487-93. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009.



Anticoagulação Oral na Fibrilação Atrial: Desenvolvimento e Avaliação de um Aplicativo de Saúde Móvel para Suporte à Decisão Compartilhada

Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Development and Evaluation of a Mobile Health Application to Support Shared Decision-Making

Laura Siga Stephan, Eduardo Dytz Almeida, Raphael Boesche Guimarães, Antonio Gaudie Ley, Rodrigo Gonçalves Mathias, Maria Valéria Assis, Tiago Luiz Luz Leiria

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial é causa de um em cada quatro acidentes vasculares cerebrais, que podem ser prevenidos com anticoagulação oral, uma terapia subutilizada globalmente. Considerando os desafios desse tratamento, instrumentos de saúde móvel para suporte à decisão compartilhada podem melhorar o conhecimento do paciente e otimizar o processo decisório.

Objetivo: Desenvolver e avaliar um aplicativo móvel para suporte à decisão compartilhada na profilaxia tromboembólica em fibrilação atrial.

Métodos: Foi desenvolvido um aplicativo para ser usado durante a consulta médica, contendo um vídeo sobre fibrilação atrial, calculadoras de escores de risco, gráficos explicativos e orientações sobre os fármacos disponíveis para o tratamento. Durante o desenvolvimento, 30 pacientes interagiram com o aplicativo, que foi avaliado qualitativamente e pela aplicação de um questionário de conhecimento sobre a doença e de uma escala de conflito em tomadas de decisão.

Resultados: O número de acertos no questionário de conhecimento sobre a doença teve um aumento significativo após a interação com o aplicativo (de $4,7 \pm 1,8$ para $7,2 \pm 1,0$, $p < 0,001$). A escala de conflito em tomadas de decisão, aplicada após a escolha da terapia com o suporte do aplicativo, resultou em uma média de $11 \pm 16/100$ pontos, indicando baixo conflito decisório.

Conclusões: O uso de um aplicativo móvel durante a consulta sobre anticoagulação em fibrilação atrial melhora o conhecimento sobre a doença, permitindo uma escolha compartilhada com baixo conflito decisório. Mais estudos são necessários para verificar se isso se traduz em benefício clínico. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):7-15)

Palavras-chave: Anticoagulantes / uso terapêutico; Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral; Hemorragia; Adesão à Medicação; Telemedicina.

Abstract

Background: Atrial fibrillation is responsible for one in four strokes, which may be prevented by oral anticoagulation, an underused therapy around the world. Considering the challenges imposed by this sort of treatment, mobile health support for shared decision-making may improve patients' knowledge and optimize the decisional process.

Objective: To develop and evaluate a mobile application to support shared decision about thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation.

Methods: We developed an application to be used during the clinical visit, including a video about atrial fibrillation, risk calculators, explanatory graphics and information on the drugs available for treatment. In the pilot phase, 30 patients interacted with the application, which was evaluated qualitatively and by a disease knowledge questionnaire and a decisional conflict scale.

Results: The number of correct answers in the questionnaire about the disease was significantly higher after the interaction with the application (from 4.7 ± 1.8 to 7.2 ± 1.0 , $p < 0.001$). The decisional conflict scale, administered after selecting the therapy with the app support, resulted in an average of $11 \pm 16/100$ points, indicating a low decisional conflict.

Conclusions: The use of a mobile application during medical visits on anticoagulation in atrial fibrillation improves disease knowledge, enabling a shared decision with low decisional conflict. Further studies are needed to confirm if this finding can be translated into clinical benefit. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):7-15)

Keywords: Anticoagulants / therapeutic use; Atrial Fibrillation; Stroke; Hemorrhage; Medication Adherence; Telemedicine.

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

Correspondência: Tiago Luiz Luz Leiria •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: pesquisa.leiria@gmail.com, editoracao-pc@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 17/11/2016, revisado em 23/06/2017, aceito em 29/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20170181

Introdução

A Fibrilação Atrial (FA) afeta 33,5 milhões de pessoas mundialmente¹ e é causa de 28% de todos os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC).² A profilaxia com anticoagulantes orais (ACO) é capaz de reduzir o risco de AVC em 60-70%,³⁻⁶ no entanto com risco de sangramento variável.

As diretrizes de FA recomendam a aplicação dos escores de risco CHA₂DS₂-VASc (para AVC) e HAS-BLED (para sangramento), no intuito de reconhecer os pacientes que mais se beneficiarão dos anticoagulantes.⁷⁻¹⁰ Mais recentemente, o escore de SAME-TT₂R₂¹¹ foi validado para prever um mau controle da anticoagulação com cumarínicos, auxiliando na escolha do tipo de anticoagulante. Diversos outros escores também estão disponíveis,¹² no entanto, seu uso deve ser criterioso. A atual diretriz europeia,⁸ por exemplo, indica o uso dos escores de sangramento para identificar fatores de risco modificáveis para sangramento maior e não para contraindicar a anticoagulação. Além disso, os escores não levam em consideração as preocupações, objetivos e valores dos pacientes, assim como não avaliam custos, posologia e periodicidade de consultas e exames, fatores que impactam na aderência medicamentosa.¹³ A complexidade desse processo decisório reflete-se no número subótimo de pacientes que recebem prescrição de ACO, que mantêm sua anticoagulação no alvo e que aderem à medicação.¹³⁻¹⁵

Novas abordagens para o manejo de doenças crônicas têm frisado a centralização no paciente, ao qual são fornecidas ferramentas para uma decisão compartilhada sobre seus tratamentos, melhorando desfechos e a efetividade dos sistemas de saúde.^{16,17} Os pacientes com FA parecem ser especialmente propensos a se beneficiar dessas estratégias, dada a importância da apropriação do paciente de decisões que exigem ação própria, como tomar a medicação e monitorar o tratamento.¹⁸

A tecnologia de saúde móvel - referida mais comumente pelo seu termo em inglês, *mobile health (mHealth)* - parece promissora em expandir a cobertura dos cuidados de saúde, facilitar a tomada de decisões e melhorar o manejo de doenças crônicas.¹⁷⁻²⁰ Em 2015, mais de 3 bilhões de *downloads* de aplicativos (*apps*) de saúde foram feitos ao redor do mundo.²¹ É importante que essa nova tecnologia inclua também grupos específicos como idosos e adultos de baixa renda com acesso limitado à comunicação móvel.^{18,22} Neste artigo, descrevemos o desenvolvimento de um aplicativo em *mHealth* para ser usado durante a consulta médica, com o objetivo de facilitar a decisão compartilhada sobre a profilaxia tromboembólica na FA. O aplicativo foi testado em pacientes de baixa renda e baixa escolaridade medindo-se o conhecimento sobre a doença antes e após seu uso.

Métodos

Desenvolvimento do aplicativo

A equipe de desenvolvimento foi composta por um cardiologista, um eletrofisiologista, um desenvolvedor de software e uma designer.

Inicialmente, foram definidos os seguintes aspectos fundamentais: condição/problema a ser abordado (profilaxia

tromboembólica na FA); usuário/população-alvo (pacientes com FA e baixo nível sócio-econômico-cultural); metas iniciais do aplicativo (aumento de conhecimento sobre a doença e o tratamento); situação na qual o aplicativo seria utilizado (durante a consulta médica); dispositivo para a versão inicial (*tablet* do médico) e linguagens de programação (Android e iOS).

Foi então realizada ampla revisão literária, incluindo os principais ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes sobre FA e ACO, de onde foram identificados os principais escores a serem utilizados e as informações mais relevantes a serem transmitidas ao usuário.

Com o intuito de traduzir essa informação em conhecimento para o paciente, foi desenvolvida uma navegação simplificada em cinco telas (Figura 1): (1) Conhecendo a doença – um vídeo sobre como ocorre a FA e como ela pode causar um evento tromboembólico; (2) Individualizando os riscos – uma calculadora integrada com os escores de CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED e SAME-TT₂R₂;¹¹ (3) Entendendo riscos e benefícios – uma tela com pictogramas para visualização das porcentagens de risco de AVC e sangramento com cada opção de tratamento; (4) Conhecendo as opções de tratamento – um resumo das principais características dos fármacos disponíveis; e (5) Fazendo uma escolha – a tela final, em que as informações são salvas e o número de celular do paciente pode ser cadastrado para continuar recebendo informações, via *Short Message Service (SMS)*.

Esse formato de navegação priorizou os pontos principais, proporcionando acesso adicional a informações mais detalhadas pelos links, conforme necessidade dos usuários. Por exemplo, na área das medicações, são informados posologia, custo aproximado, vantagens e desvantagens de cada fármaco e pode-se acessar por um *link* a bula oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Também o uso da tecnologia de *push*, por meio de SMS, é uma estratégia para aumentar o fornecimento de informações sem sobrecarregar o paciente em apenas um encontro. Periodicamente, são enviados lembretes sobre a importância de aderir à medicação, realizar exames, além de conteúdo sobre a doença, que pode ser salvo e consultado na caixa de mensagens.

Optou-se por um *design* limpo e claro, com um código de cores para os riscos e utilizando informação gráfica sempre que possível para complementar a informação escrita. A terminologia foi adaptada para se adequar aos usuários-alvo. As informações pessoais de saúde foram protegidas com uma identificação única e criptografadas. Uma política de privacidade foi apresentada ao usuário antes do uso.

Delineamento

Estudo de intervenção em pacientes identificados com FA no ambulatório de anticoagulação do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre, nos meses de abril e maio de 2016.

Caracterização da população e amostra

A população estudada compreendeu pacientes em acompanhamento no ambulatório de anticoagulação, durante a espera para a coleta do tempo de protrombina (TP). Antes de iniciar o acompanhamento nesse ambulatório, os pacientes recebem as orientações referentes a sua doença e ao uso de ACO em consulta com seu médico assistente

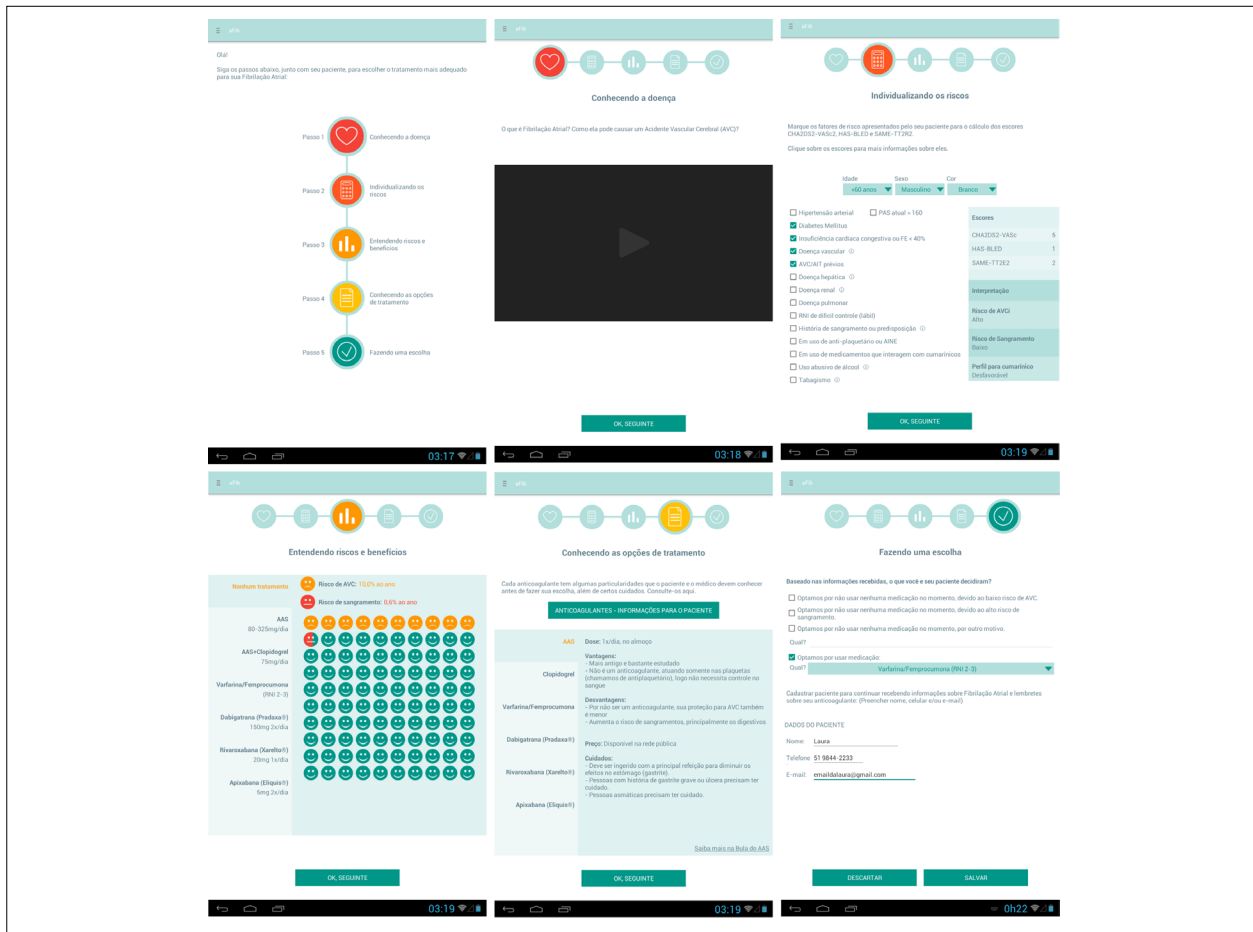


Figura 1 – Telas principais do aplicativo aFib, desenvolvido para auxiliar na decisão compartilhada sobre profilaxia tromboembólica na fibrilação atrial.

e, após, recebem orientações sobre o ajuste da dose a cada 1 a 3 meses. Em 10 manhãs aleatórias de aplicação da intervenção, foram convidados a participar do estudo todos os pacientes com FA que compareceram para coleta, sem nenhuma recusa. Nenhum paciente apresentou deficiência visual, auditiva ou cognitiva graves que impedissem a interação com o aplicativo, que seriam critérios de exclusão.

Projeto piloto e cálculo amostral

No projeto piloto, a versão beta do aplicativo foi usada em consulta com 10 pacientes, que forneceram *feedback* sobre questões como usabilidade, linguagem escrita e visual, entendimento das informações, *design* e adequabilidade do tempo para percorrer as telas. Antes da consulta, foi aplicado um questionário desenvolvido pelos pesquisadores para verificar o nível de conhecimento médio dessa população sobre FA. Esse questionário procurou avaliar o mínimo de informações essenciais que o paciente precisaria ter para compreender sua condição e aderir ao tratamento. Eram feitas 8 afirmações e o paciente podia escolher entre “verdadeiro”, “falso” ou “não sei”. Todas as afirmações eram verdadeiras. O resultado foi de uma média de 5,9 acertos sobre um total de 8 (73% de acertos), com desvio padrão de 1,37. Em estudo

prévio nesse mesmo ambulatório, a taxa de acertos em escore de conhecimento havia sido de 64%.¹⁹ Estimando-se que, após a intervenção explanatória, esse número de acertos aumentasse para 8 pontos (100% de acertos), foram necessários 18 pacientes para um erro alfa de 5% e um erro beta de 90%.

Desfechos analisados

Após ajustes realizados com o *feedback* dado pelos pacientes no projeto piloto, o aplicativo foi testado em uma amostra de 20 pacientes.

Como desfecho primário, analisamos a pontuação dos pacientes no questionário de conhecimento sobre a doença, antes e após a interação com o aplicativo.

Como desfecho secundário, foi avaliada a pontuação dos pacientes na Escala de Conflito em Tomadas de Decisão em Saúde (ECTDS) de O'Connor,²⁰ utilizada para a avaliação de estratégias de decisão compartilhada.^{20,21} A ECTDS foi validada para a língua portuguesa em 2013 por Martinho et al.,²² e inclui questionamentos sobre incerteza, conhecimento, valores e suporte fornecido. O escore resultante das questões varia de 0 (nenhum conflito decisional) a 100 (conflito decisional extremamente alto).

Ainda como desfecho secundário, foi analisada a percepção de risco de AVC e de sangramento com o uso de ACO. Os pacientes foram questionados se acreditavam ter um risco baixo, moderado ou alto de cada evento. Essa pergunta foi repetida após a interação com o aplicativo e os resultados foram comparados o risco "real", calculado pelos escores de CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED.

Análise de dados

Os dados foram analisados no programa SPSS versão 20.0. Foram elaboradas tabelas de frequências absolutas e percentuais para caracterização da amostra. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas em médias e desvios-padrão e as com distribuição não normal em medianas e intervalos interquartis. As médias do escore de conhecimento sobre a doença antes e após a intervenção foram comparadas pelo teste t de *Student* pareado e a percepção de risco foi comparada pelo teste de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Universitária do Instituto de Cardiologia. Foram mantidos sigilo, privacidade e anonimato dos dados coletados e aplicado termo de consentimento livre e esclarecido aos pacientes.

Resultados

A idade média dos 20 pacientes estudados foi de 67,7 anos, a maioria era do sexo masculino (60,0%), de cor branca (83,3%) e residiam com familiares (53,3%). A escolaridade foi autorreportada como ensino fundamental incompleto em 73,3% dos casos, sendo que 33,3% estudaram menos de 4 anos. A renda familiar era menor do que 2 salários mínimos em 53,3% dos pacientes. A maioria dos pacientes usava anticoagulantes há pelo menos um ano (66,7%). A Tabela 1 resume as características socioeconômicas da população estudada e o tempo de anticoagulação.

A Tabela 2 mostra as prevalências dos principais fatores de risco incluídos nos escores CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED e SAME-TT2R2, bem como a pontuação média dos pacientes nesses escores. Entre as comorbidades, as mais prevalentes foram hipertensão arterial (80%), diabetes *mellitus* (30%) e insuficiência cardíaca (30%). Em relação aos outros fatores que interferem no risco de sangramento e na anticoagulação, os mais comuns foram o uso de medicamentos que interagem com cumarínicos (43,3%) e o uso de antiplaquetários ou anti-inflamatórios (26,7%). A maioria dos pacientes (86,6%) tinha um CHA₂DS₂-VASc maior ou igual a 2 e 76,6% tinham um escore de SAME-TT2R2 também maior ou igual a dois.

O número de acertos no questionário de conhecimento sobre a doença teve um aumento significativo após a interação com o aplicativo, de 4,7 ($\pm 1,8$) para 7,2 ($\pm 1,0$), $p < 0,001$. A Figura 2 ilustra os acertos de cada paciente antes e após a interação.

A ECTDS aplicada após a escolha da terapia com o suporte do aplicativo resultou em uma média de $11 \pm 16/100$ pontos.

Tabela 1 – Características socioeconômicas da população e tempo de uso de anticoagulantes

Características	
Idade (anos)	67,7 \pm 9,4
Sexo masculino (%)	60
Cor branca (%)	83,3
Com quem moram	
Sozinhos (%)	16,7
Companheiro (a) (%)	26,7
Família (%)	53,3
Instituição (%)	3,3
Escolaridade	
0-4 anos (%)	33,3
5-8 anos (%)	40
>8 anos (%)	26,7
Renda Familiar	
4-10 salários mínimos (%)	26,7
2-4 salários mínimos (%)	20
< 2 salários mínimos (%)	53,3
Tempo de Anticoagulação	
< 1 mês (%)	13,3
1 – 11 meses (%)	13,3
1-5 anos (%)	33,3
> 5 anos (%)	33,4
Não faz uso atualmente	3,3

Quanto à percepção de risco, antes da interação com o aplicativo, 20% dos pacientes tinham uma percepção adequada do seu risco de AVC e 75% acreditavam ter um risco menor do que o risco real. Após a interação, a percepção adequada aumentou para 30%, com p não significativo (0,608). No que concerne ao risco de sangramento, antes de receber as informações do app, 45% dos pacientes demonstravam uma percepção correta e 35% acreditavam ter um risco maior do que o real. Após o app, houve um aumento não significativo ($p = 0,218$) na percepção adequada, para 60%. A Figura 3 ilustra as variações nas percepções de risco.

Discussão

O desenvolvimento de aplicativos em *mHealth* direcionados para populações e problemas de saúde específicos é viável e deve ser estimulado. Este estudo em pacientes de baixa renda e baixa escolaridade demonstrou aumento do conhecimento sobre FA e anticoagulação após o uso de um aplicativo, possibilitando ao paciente uma escolha compartilhada sobre anticoagulação com baixo conflito decisório. No entanto, a percepção de risco de AVC e sangramento não foi alterada pelo uso do aplicativo.

A profilaxia tromboembólica na FA é um problema global, sendo subutilizada, de difícil manutenção e sabidamente propensa à má aderência.²³ Uma das estratégias propostas

Tabela 2 – Prevalência das variáveis presentes nos escores de CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED e SAME-TT2R2 e média dos escores

Hipertensão arterial sistêmica (%)	80
Pressão arterial sistólica > 160mmHg (%)	10
Diabetes Mellitus (%)	30
Insuficiência cardíaca congestiva ou fração de ejeção < 40% (%)	30
Doença cardiovascular (%)	23,3
Acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório prévios (%)	16,7
Doença hepática* (%)	0
Doença renal † (%)	6,7
Doença pulmonar (%)	16,7
RNI de difícil controle ou lábil ‡ (%)	23,3
História de sangramento maior ou predisposição (%)	16,7
Uso de antiplaquetários ou anti-inflamatórios (%)	26,7
Uso de medicamentos que interagem com cumarínicos (%)	43,3
Uso abusivo de álcool (%)	3,3
Tabagismo (%)	10
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 § (%)	86,6
CHA₂DS₂-VASc por escore (%)	
0	3,3
1	10
2	23,4
3	23,4
4	20
5	13,3
7	3,3
8	3,3
CHA ₂ DS ₂ -VASc médio	3 ± 1,8
HAS-BLED médio	2 ± 1,2
SAME-TT2R2 ≥ 2 // (%)	76,6

* Doença hepática crônica (ex: cirrose), ou evidência bioquímica de disfunção hepática significativa (bilirubinas > 2 a 3 vezes o limite superior, transaminases ou fosfatase alcalina > 3 vezes o limite superior);
 † Hemodiálise crônica, transplante renal, creatinina sérica > 2,2 mg/dl;
 ‡ Que está no alvo < 60% das vezes; § Um escore ≥ 2 indica necessidade de anticoagulação; // Um escore ≥ sinaliza os pacientes que necessitam de intervenções adicionais para atingir um controle de anticoagulação aceitável com cumarínicos.

para otimizar a utilização dos ACO é a decisão compartilhada, hoje recomendada pelas diretrizes como parte de um manejo integrado da doença, sendo indicador de qualidade de desempenho clínico.^{8,24} O entendimento do paciente sobre a terapia e sua análise individual do risco-benefício é crucial nesse processo.²⁵ No entanto, existem lacunas significativas nesse conhecimento, mesmo em pacientes em tratamento há vários anos.¹⁸

Diversos estudos citam instrumentos criados para facilitar as estratégias de decisão compartilhada na anticoagulação em FA, atuando por meio de mudança de comportamento

e educação do paciente na forma de panfletos, folders, intervenções por vídeo ou softwares. Uma metanálise da Cochrane de 2013 revisou esses estudos, reportando que não existem evidências suficientes para avaliar o impacto dessas estratégias no Tempo de Razão Normalizada Internacional na faixa terapêutica (*TTR, time in therapeutic range*).²⁶ Outra recente revisão concluiu que as estratégias de decisão com participação do paciente são poderosas ferramentas para melhorar o manejo da FA e que é necessário desenvolver e testar esses instrumentos.¹⁸ Subsequentemente, o estudo TREAT, um estudo randomizado e controlado de intervenção comportamental em pacientes que recentemente tinham iniciado varfarina, demonstrou significativa melhora na TTR em 6 meses, comparado com os cuidados usuais.²⁷ Outro estudo com uma intervenção multiprofissional em cuidados com FA, incluindo suporte de software, conduzida por profissionais da enfermagem e supervisionada por cardiologista, demonstrou uma redução significativa no número de mortes cardiovasculares e hospitalizações (14,3 vs. 20,8%; razão de risco 0,65; CI 95% 0,45–0,93).²⁸

Essas intervenções partem do princípio de que é responsabilidade do profissional de saúde o fornecimento das informações essenciais ao paciente e o estímulo à continuidade da busca por conhecimento. A tecnologia aparece como aliada nessa questão, facilitando o acesso, a organização, a transmissão e a retenção da informação. Em especial, a tecnologia móvel vem inaugurar uma nova era nos cuidados em saúde, trazendo o cuidado para mais perto do paciente e permitindo interações médico-paciente de maior qualidade.

Com um mercado em franca ascensão, o segmento *mHealth* contou, em 2015, com cerca de 45 000 editores e mais de 3 bilhões de downloads de apps.²⁹ As avaliações existentes são, em geral, favoráveis. Um recente levantamento da *American Heart Association* sobre *mHealth* e prevenção de doenças cardiovasculares incluiu 69 estudos com apps para perda de peso, aumento de atividade física, cessação de tabagismo, controle glicêmico, hipertensão e dislipidemia. Os resultados, apesar de heterogêneos, foram positivos para as mudanças de comportamento propostas, sendo sugerido que os futuros estudos usem metodologia analítica mais rigorosa, amostras mais diversificadas e acompanhamento de longo prazo para verificar a sustentabilidade dos efeitos.³⁰

Sobre a questão da população-alvo, destaca-se, na literatura, a necessidade de essas novas tecnologias abrangerem também outros grupos populacionais específicos: idosos com alterações relacionadas à idade (p.ex.: visão ou mobilidade reduzidas), minorias que necessitem de conteúdos e intervenções culturalmente sensíveis e adultos de baixa renda que podem ter acesso inconsistente à comunicação móvel.³⁰⁻³²

A FA é um tema bastante explorado em *mHealth*. A maioria dos estudos relata experiências sobre a utilização de dispositivos que permitem a monitorização domiciliar do ritmo cardíaco. Na questão da educação do paciente, a *American Heart Association* e a *European Society of Cardiology*, possuem aplicativos e material na web de excelente qualidade, em língua inglesa, para auxiliar na decisão compartilhada.^{33,34} Também estão disponíveis diversas calculadoras de risco para uso médico. No entanto, não se encontra na literatura a descrição do desenvolvimento desses aplicativos, tampouco

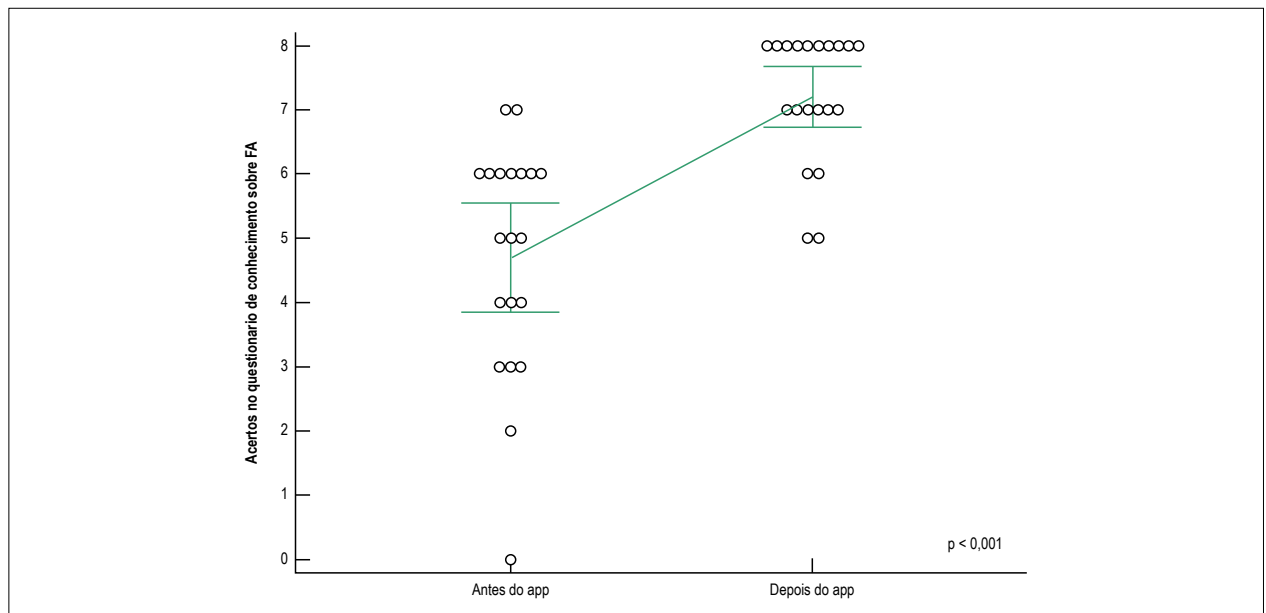


Figura 2 – Médias de acertos no questionário sobre a doença antes (4,7) e após (7,2) a intervenção, comparadas por teste T de amostras pareadas, mostrando um aumento significativo do conhecimento dos pacientes após a interação com o aplicativo. As barras demonstram o desvio padrão e os círculos a pontuação de cada paciente. FA: Fibrilação Atrial, App: Aplicativo.

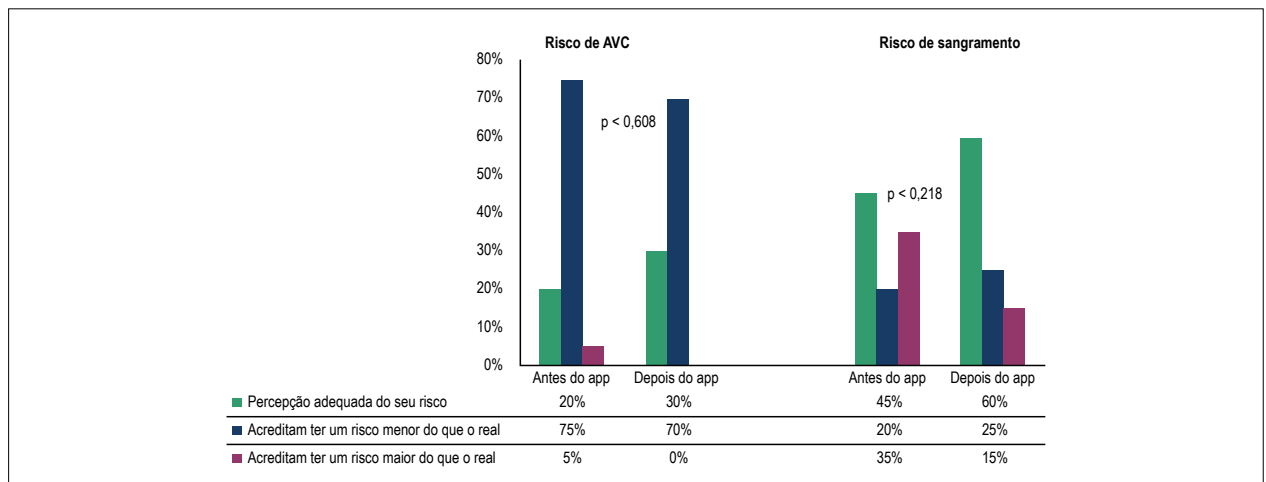


Figura 3 – Percepção de risco de AVC e sangramento pelos pacientes antes e após a interação com o aplicativo, comparada ao seu risco “real”, calculado pelos escores de CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED, mostrando um aumento não significativo na percepção adequada de risco. O teste utilizado para comparação foi o de Wilcoxon. AVC: Acidente Vascular Cerebral, App: Aplicativo.

sua avaliação. No Brasil, também não encontramos nenhum instrumento para suporte à decisão compartilhada em FA, seja em *mHealth* ou em outras mídias.

Como pontos fortes do nosso estudo, citamos que o desenvolvimento do aplicativo foi todo baseado em evidências, levando em conta muitos fatores citados em diretrizes de decisão compartilhada e de cuidados com o paciente anticoagulado.^{25,35} Foi incluída uma avaliação do nível de conhecimento prévio do paciente e o estilo de aprendizagem foi adequado às suas preferências de terminologia e navegabilidade. A quantidade e a

profundidade das informações discutidas foram adaptadas e poderiam ser ampliadas ou reduzidas, conforme o entendimento de cada indivíduo.

Como outra vantagem, a possibilidade de salvar a avaliação do paciente para uma posterior consulta permite que o instrumento seja uma ponte dentro do cuidado multiprofissional. Em um ambulatório integrado, por exemplo, o paciente poderia assistir ao vídeo e ter seus fatores de risco avaliados durante a triagem e, na consulta médica, focar na discussão dos tratamentos.

Também a população escolhida foi apropriada para a implementação de uma estratégia de decisão compartilhada. A maioria dos pacientes tinha um escore de SAmE-TT2R2 maior ou igual a dois, indicando menor probabilidade de manter níveis de anticoagulação aceitáveis com o uso de cumarínicos e, portanto, uma necessidade maior de estratégias para controle adequado.

Os resultados encontrados na análise da percepção de risco pelo paciente mostram o quanto esse entendimento é inadequado e carece de atenção. A maioria dos pacientes acreditava ter um risco de AVC menor do que o calculado e um terço acreditava ter um risco de sangramento com o uso de ACO maior do que o calculado. Outros estudos mostraram resultados semelhantes sobre consciência de risco de AVC.^{36,37} Esse discernimento inadequado pode levar a má aderência ao tratamento, já que o paciente não se percebe em risco para eventos tromboembólicos e, ao mesmo tempo, acredita ter um risco alto de sangramento com a medicação. Após a interação com o app, não houve mudança significativa na percepção de risco. Na tentativa de melhorar essa percepção, na segunda versão do aplicativo, atualmente em teste, foi acrescentada a observação “Este é um risco considerado BAIXO/INTERMEDIÁRIO/ALTO”, com um código de cores para cada nível de risco (verde/amarelo/vermelho), junto às porcentagens exibidas na tela “Entendendo riscos e benefícios”.

Várias limitações são inerentes à criação de um instrumento que utiliza uma tecnologia relativamente nova para a nossa população. O tamanho da tela, os métodos de comunicação visual e a terminologia, embora tenham sido pensados com cuidado, podem ainda ser inadequados para alguns pacientes. É possível que a informação fornecida, mesmo adaptada, possa ter sido excessiva em alguns casos e que a retenção do conhecimento não se mantenha após alguns meses. Espera-se que a continuidade do fornecimento da informação por SMS possa suprir parte dessa questão. Além disso, a interação com o app pode ser repetida em outras consultas, sempre que necessário.

O pequeno número de pacientes avaliados também poderia ser questionado. No entanto, para estudos de avaliação de usabilidade de aplicativos, esse número é habitualmente pequeno e mostrou-se suficiente.³⁸ Outra limitação atual é a necessidade de uma avaliação de desfechos de longo prazo, como TTR, aderência e ocorrência de eventos tromboembólicos e de sangramento. Espera-se que essa limitação seja eliminada futuramente, com um estudo de intervenção randomizado,

inserindo o aplicativo no cuidado dos pacientes do nosso ambulatório de anticoagulação e o comparando com os cuidados habitualmente fornecidos.

Conclusão

O uso de um aplicativo em *mHealth* durante a consulta sobre anticoagulação em FA melhora o conhecimento sobre a doença e sobre o tratamento em pacientes de baixa renda e baixa escolaridade, permitindo uma escolha compartilhada com baixo conflito decisório. Mais estudos são necessários para verificar se essa melhora no conhecimento se traduz em desfechos duros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stephan LS, Almeida ED, Guimarães RB, Ley AG, Mathias RG, Assis MV, Leiria TLL; Obtenção de dados: Stephan LS, Almeida ED, Guimarães RB, Ley AG; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Stephan LS, Almeida ED, Guimarães RB, Ley AG, Leiria TLL; Obtenção de financiamento: Stephan LS, Leiria TLL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado Laura Siga Stephan. Pelo Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC).

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia sob o número de protocolo 5043/14. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, et al; ESUS Global Registry Investigators. Global survey of the frequency of atrial fibrillation-associated stroke: embolic stroke of undetermined source global registry. *Stroke*. 2016;47(9):2197-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. PMID: 17577005.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

5. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, 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. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.000000000000041. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(23):e272-4.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
10. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
11. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144(5):1555-63. doi: 10.1378/chest.13-0054.
12. Dzeshka MS, Lane DA, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS2, CHA2DS2-VASc, R2CHADS2, HAS-BLED, ATRIA, and more). *Clin Cardiol*. 2014;37(10):634-44. doi: 10.1002/clc.22294.
13. Beyer-Westendorf J, Ehlen B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7. doi: 10.1093/europace/euv421.
14. Almeida ED, Guimaraes RB, Stephan LS, Medeiros AK, Foltz K, Santana RT, et al. Clinical differences between subtypes of atrial fibrillation and flutter: cross-sectional registry of 407 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150049>
15. Leiria TL, Pellanda L, Miglirona MH, Sant'anna RT, Becker LS, Magalhães E, et al. Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):41-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100008>.
16. Hibbard JH, Mahoney ER, Stock R, Tusler M. Do increases in patient activation result in improved self-management behaviors? *Health Serv Res*. 2007;42(4):1443-63. doi: 10.1111/j.1475-6773.2006.00669.x.
17. Hibbard JH, Greene J TM. Improving the outcomes of disease management by tailoring care to the patient's level of activation. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):353-60. PMID: 19514801.
18. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation where we are and where we should be going. *Circulation*. 2014;129(6):704-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004498.
19. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):549-54. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001100017>.
20. O'Connor A. User Manual – Decisional Conflict Scale (10 question format) [Internet]. Ottawa: Otawwa Hospital Research Institute; © 1993. p. 1–16. [Accessed in 2017 Feb 10]. Available from: http://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Decisional_Conflict.pdf Archived at <http://www.webcitation.org/6nqloQFCP>
21. Holmes-Rovner M, Kroll J, Schmitt N, Rovner DR, Breer ML, Rothert ML, et al. Patient satisfaction with health care decisions: the satisfaction with decision scale. *Med Decis Making*. 1996;16(1):58-64. doi: 10.1177/0272989X9601600114.
22. Martinho MJ, Martins MM, Angelo M. Scale of conflict in health care decision-making: an instrument adapted and validated for the portuguese language. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(3):576-83. doi: 10.1590/S0080-623420130000300008.
23. Gamra H, Murin J, Chiang CE, Naditch-Brulé L, Brette S, Steg PG; RealiseAF investigators. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):77-87. doi: 10.1016/j.acvd.2014.01.001.
24. Heidenreich PA, Solis P, Estes NA 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, et al. 2016 ACC/AHA Clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5):525-68. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.521.
25. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana. *Europace*. 2015;17(12):1747-69. doi: 10.1093/europace/euv233.
26. Clakersmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD008600. doi: 10.1002/14651858.CD008600.pub2.
27. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT Randomised Trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74037. doi: 10.1371/journal.pone.0074037.
28. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2692-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs071. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(6):408.
29. Research2Guidance. mHealth App Development Economic 2016 [Internet]. 2016 [Accessed in 2017 Jan 1]. Available from: <http://research2guidance.com/r2g/r2g-mHealth-App-Developer-Economics-2016.pdf>
30. Burke LE, Ma J, Azar KM, Bennett GG, Peterson ED, Zheng Y, et al; American Heart Association Publications Committee of the Council on Epidemiology and Prevention, Behavior Change Committee of the Council on Cardiometabolic Health, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Quality of Care and Outcomes Research, and Stroke Council. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2015;132(12):1157-213. doi: 10.1161/CIR.0000000000000232.
31. Royston G, Hagar C, Long LA, McMahon D, Pakenham-Walsh N, Wadhvani N, et al; mHIFA Working Group (Mobile Healthcare Information For All) Mobile health-care information for all: a global challenge. *Lancet Glob Health*. 2015;3(7):e356-7. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00054-6.
32. Raghu A, Praveen D, Peiris D, Tarassenko L, Clifford G. Engineering a mobile health tool for resource-poor settings to assess and manage cardiovascular disease risk: SMARThealth study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015 Apr 29;15:36. doi: 10.1186/s12911-015-0148-4.
33. CATCH ME TOOLS [Internet]. European Society of Cardiology; 2016 [Accessed in 2016 Nov 2]. Available from: <http://www.escardio.org/Research/Research-Funding/catch-me-tools-in-the-esc-pocket-guidelines-app>

34. MyaFib Experience [Internet]. American Heart Association; 2016 [Accessed in 2016 Nov 2]. Available from: <http://www.myafibexperience.org/>
35. Eckman MH, Wise RE, Naylor K, Arduser L, Lip GY, Kissela B, et al. Developing an Atrial Fibrillation Guideline Support Tool (AFGuST) for shared decision making. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):603-14. doi: 10.1185/03007995.2015.1019608.
36. Dearborn JL, McCullough LD. Perception of risk and knowledge of risk factors in women at high risk for stroke. *Stroke.* 2009;40(4):1181-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.543272.
37. Aliot E, Breithardt G, Brugada J, Camm J, Lip GY, Vardas PE, et al; Atrial Fibrillation Awareness And Risk Education group; Atrial Fibrillation Association; European Heart Rhythm Association; Stroke Alliance for Europe; World Heart Federation. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace.* 2010;12(5):626-33. doi: 10.1093/europace/euq109.
38. Virzi RA. Refining the test phase of usability evaluation: how many subjects is enough? *Human Factors.* 1992;34(4):457-68. doi: 10.1177/001872089203400407.



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

Associação de Múltiplas Variantes Genéticas com a Extensão e Gravidade da Doença Coronária

Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease

Simone Cristina Pinto Matheus Fischer, Simone Pires Pinto, Lívia Campos do Amaral Silva Lins, Henrique Tria Bianco, Carlos Manoel de Castro Monteiro, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar

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

Resumo

Fundamento: A síndrome metabólica (SM) é condição que, associada à doença coronária e a eventos cardiovasculares, pode ser influenciada por variantes genéticas, determinando maior gravidade da aterosclerose coronária.

Objetivos: Avaliar a contribuição de polimorfismos genéticos para a extensão da doença coronária em indivíduos com SM e recente síndrome coronária aguda (SCA).

Métodos: Pacientes (n = 116, 68% homens) com 56 (9) anos e critérios para SM foram prospectivamente selecionados no período de hospitalização após uma SCA. Parâmetros clínicos e laboratoriais, proteína C-reativa ultrasensível, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, adiponectina, função endotelial e o escore de Gensini foram analisados. Os polimorfismos da paraoxonase-1 (PON-1), metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR), óxido nítrico sintase endotelial (ENOS), enzima conversora da angiotensina (ECA), receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1R), apolipoproteína C3 (APOC3), lipoproteína lipase (LPL) foram analisados por reação em cadeia da polimerase (PCR) seguida da identificação dos polimorfismos no comprimento do fragmento de restrição (RFLP), criando-se um escore genético. Testes paramétricos e não-paramétricos foram utilizados, conforme apropriado, com $p < 0,05$ considerado como significativo.

Resultados: Os polimorfismos da PON-1, MTHFR e ENOS não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O genótipo DD da LPL associou-se com lesões coronarianas mais graves e extensas. O escore genético tendeu a ser maior nos pacientes com escore de Gensini $< P50$ ($13,7 \pm 1,5$ vs. $13,0 \pm 1,6$, $p = 0,066$), com correlação inversa entre o escore genético e o de Gensini ($R = -0,194$, $p = 0,078$).

Conclusões: O polimorfismo da LPL associou-se à maior gravidade da doença coronária em pacientes com SM e SCA. Combinação de polimorfismos genéticos associou-se à extensão da doença coronariana, sendo a doença mais grave quanto menor o escore genético. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):16-23)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana / genética; Polimorfismo Genético; Síndrome Metabólica; Estilo de Vida Sedentário.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is a condition that, when associated with ischemic heart disease and cardiovascular events, can be influenced by genetic variants and determine more severe coronary atherosclerosis.

Objectives: To examine the contribution of genetic polymorphisms to the extension and severity of coronary disease in subjects with MS and recent acute coronary syndrome (ACS).

Methods: Patients (n = 116, 68% males) aged 56 (9) years, with criteria for MS, were prospectively enrolled to the study during the hospitalization period after an ACS. Clinical and laboratory parameters, high-sensitivity C-reactive protein, thiobarbituric acid reactive substances, adiponectin, endothelial function, and the Gensini score were assessed. Polymorphisms of paraoxonase-1 (PON-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), endothelial nitric oxide synthase (ENOS), angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin II type 1 receptor (AT1R), apolipoprotein C3 (APOC3), lipoprotein lipase (LPL) were analysed by polymerase chain reaction (PCR) technique, followed by the identification of restriction fragment length polymorphisms (RFLP), and a genetic score was calculated. Parametric and non-parametric tests were used, as appropriate. Significance was set at $p < 0.05$.

Results: Polymorphisms of PON-1, MTHFR and ENOS were not in the Hardy-Weinberg equilibrium. The DD genotype of LPL was associated with higher severity and greater extension of coronary lesions. Genetic score tended to be higher in patients with Gensini score $< P50$ (13.7 ± 1.5 vs. 13.0 ± 1.6 , $p = 0.066$), with an inverse correlation between genetic and Gensini scores ($R = -0.194$, $p = 0.078$).

Conclusions: The LPL polymorphism contributed to the severity of coronary disease in patients with MS and recent ACS. Combined polymorphisms were associated with the extension of coronary disease, and the lower the genetic score the more severe the disease. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):16-23)

Keywords: Coronary Artery Disease / genetic; Polymorphism, Genetic; Metabolic Syndrome.

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

Correspondência: Maria Cristina de Oliveira Izar •

Alameda das Dracenas, 290. CEP 06539-240, Alphaville 5, Santana de Parnaíba, SP – Brasil

E-mail: mcoizar@cardiol.br, mcoizar@terra.com.br

Artigo recebido em 13/05/2017, revisado em 11/07/2017, aprovado em 02/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20170177

Introdução

A doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral são responsáveis pela maior parte das mortes em todo o mundo.¹ Com a progressiva urbanização, adoção de estilo de vida sedentário e maior acesso a alimentos industrializados, a população humana apresentou crescimento das taxas de obesidade e sobrepeso,² determinando aumento de distúrbios metabólicos e maior risco cardiovascular. O conceito de síndrome metabólica (SM) foi inicialmente descrito por Reaven, relacionando resistência insulínica, hipertensão arterial, anormalidades lipídicas e obesidade visceral.^{3,4}

A SM tem sido associada com maior taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.^{5,6} Sua alta prevalência na síndrome coronariana aguda (SCA) também se associa a maior grau de obstrução anatômica.⁷ Nosso grupo demonstrou que pacientes com SM e SCA apresentavam menor sensibilidade à insulina, maior gravidade da doença arterial coronariana (DAC) associada a níveis de proteína C-reativa (PCR) elevados e menores títulos de anticorpos IgG anti-LDL oxidada,⁸⁻¹⁰ associados à maior extensão anatômica da DAC.¹¹

Alguns estudos têm explorado a associação de variantes genéticas com desfechos cardiovasculares.¹²⁻¹⁶ Grandes estudos de randomização Mendeliana têm possibilitado maior compreensão dos efeitos de alguns parâmetros clínicos ao longo da vida, como níveis de LDL-c, HDL-c e triglicérides sobre risco cardiovascular, bem como o efeito protetor de polimorfismos associados a menores valores da pressão arterial sistólica.¹⁷⁻¹⁹ Embora com implicações apenas geradoras de hipóteses, a contribuição de vários polimorfismos também tem sido associada com a extensão e gravidade da DAC.²⁰⁻²²

A partir de estudos menores, revisões sistemáticas e metanálises, variantes genéticas associadas com a DAC têm sido identificadas, bem como escores genéticos têm sido propostos para identificação de indivíduos sob maior risco cardiovascular,²³⁻²⁵ uma vez que uma série de variantes genéticas, cujo efeito individual no risco cardiovascular é modesto, pode determinar um maior impacto quando um número maior de polimorfismos genéticos é avaliado. Assim, a utilização de escores genéticos, que avaliem o possível efeito aditivo de cada uma dessas variantes genéticas analisadas pode ser relevante na identificação precoce de indivíduos com maior risco cardiovascular, em quem uma atenção diferenciada possa ser implementada.²³⁻²⁵

Escolhemos polimorfismos relacionados ao metabolismo lipídico, oxidação de lipoproteínas, alterações da pressão arterial e vasorreatividade para determinar sua possível associação com a gravidade da aterosclerose coronária em portadores de SM e recente SCA. Estudos de polimorfismos genéticos em portadores de SM e que desenvolvem SCA são pobremente descritos na literatura, justificando-se a importância da realização deste estudo. Assim, examinamos, de maneira isolada e combinada, a contribuição de polimorfismos genéticos de potencial importância na doença cardiovascular por meio de um escore genético, na extensão e na gravidade da doença obstrutiva coronariana em pacientes de muito alto risco cardiovascular.²⁶

Métodos

Casuística

Foram avaliados prospectivamente 116 pacientes consecutivos de ambos os sexos, com idade de 56 ± 9 anos e três ou mais critérios para SM com base na NCEP III,⁴ no período de hospitalização devido à SCA (infarto agudo do miocárdio ou angina instável).

Crítérios de inclusão:

1. Homens e mulheres com idade entre 30 a 75 anos;
2. Compreensão e concordância em dar o consentimento livre e esclarecido por escrito.
3. Pelo menos dois de três critérios de SCA, incluindo dor no peito, elevação enzimática e alteração eletrocardiográfica;
4. Possuírem pelo menos três critérios para SM;⁴
5. LDL-c < 130 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL nas primeiras 24 horas da internação;

Crítérios de exclusão:

1. Uso de hipolipemiantes nos últimos 30 dias;
2. Hipotireoidismo não controlado (TSH > 8,0 μ U/mL);
3. Infecção, doenças inflamatórias, doença hepática ou renal ativa;
4. Gestantes ou pacientes com programação de cirurgias, incluindo revascularização miocárdica nas próximas seis semanas ou que tenha ocorrido durante a internação.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (CEP UNIFESP) sob o número de protocolo CEP 0283/11 e o estudo foi conduzido em consonância à Declaração de Helsinki. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de qualquer procedimento do estudo.

Desenho do estudo

Estudo prospectivo que incluiu pacientes na fase hospitalar após uma SCA. Foram avaliados polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo dos lípidos e lipoproteínas, estresse oxidativo, função endotelial e pressão arterial.

Avaliação clínica

A avaliação clínica e a coleta de sangue para as dosagens laboratoriais foram realizadas dentro dos três primeiros dias após a alta hospitalar. Foram obtidos dados demográficos, fatores de risco, história médica, exame clínico, com dados antropométricos (peso, estatura e medida da circunferência da cintura), medidas da pressão arterial sistólica e diastólica.^{27,28}

Coleta de sangue para dosagens laboratoriais

O sangue foi obtido em jejum de 12 horas e os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório AFIP (Associação Fundo de Apoio à Psicobiologia). Os testes genéticos foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular do Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular.

Exames bioquímicos

O perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides) foi analisado por método automatizado (Ópera, Bayer, Alemanha), a glicemia por reação colorimétrica (ADVIA 1650 Chemistry System, EUA), e a hemoglobina glicada (HbA1c) por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, em aparelho Tosoh A1c 2,2 plus, EUA). A média da insulina em jejum nos tempos -15, -5 e 0 minutos, foi analisada por método de quimiluminescência direta (ADVIA Centaur, EUA), com valores expressos em $\mu\text{U/mL}$. As apolipoproteínas AI, B, Lp(a) foram analisadas por nefelometria (Array 360 da Beckmann), a proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) pela técnica de imunensaio por nefelometria (R100 analyzer da Behringer). A adiponectina foi analisada por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), utilizando kit Human Adiponectin/Acrp30 Immunoassay – Quantiquine da R&D Systems, em leitora de ELISA Biotech ELX 800, com valores expressos em ng/mL .

A dosagem da albuminúria foi analisada em amostras de urina noturna (12h) por imunoturbidimetria (ADVIA 1650, Chemistry System, EUA), com resultados expressos em mg/L .

O estresse oxidativo do plasma foi analisado pela técnica dos TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, do inglês Thiobarbituric acid reactive substances), descrito por Ohkawa et al.,²⁹ com leitura em espectrofotômetro (Genesys 2, Spectronic), e resultados expressos em nanomoles de malondialdeído (MDA) por mililitros de plasma ($\eta\text{moles/mL}$ plasma).

Vasorreatividade

O exame da vasodilatação dependente (FMD, *flow-mediated dilation*, ou dilatação fluxo-mediada) e independente do endotélio (RVEI, relaxamento vascular independente do endotélio) foi realizado pela manhã, após jejum de 12 horas, por um ultrassonografista experiente, conforme recomendações da Diretriz da Força Tarefa Internacional dos estudos de reatividade da artéria branquial.³⁰ Utilizou-se um sistema de ultrassom (Sonos 5500; Hewlett-Packard-Phillips, Palo Alto, CA), equipado com software vascular para imagens bidimensionais, Doppler colorido e espectral, com monitoração interna do eletrocardiograma e transdutor linear (com frequência variando entre 7,5 e 12,0 MHz). A aquisição de imagens, a medida da FMD e do RVEI com dinitrato de isossorbida (5 mg; sublingual) foram obtidos. As variações percentuais no diâmetro do vaso foram calculadas para determinar a FMD e a RVEI, sendo expressas em %. Os coeficientes de variação intra- e inter-observador foram < 1 e 2%, respectivamente.

Escore de Gensini

O escore de Gensini foi utilizado para avaliar a gravidade da doença coronariana pela cineangiocoronariografia.

O escore de Gensini é calculado levando em consideração a magnitude das lesões e o miocárdio em risco, dando pontuações aos diferentes graus de obstrução e aos diversos segmentos acometidos. As lesões que causam obstrução de 25% recebem o escore de 1, 50%, 2, 75%, 4, 90%, 8, 99%, 16, 100%, 32. Em relação à localização: tronco da coronária esquerda: 5 pontos; artéria descendente anterior proximal: 2,5 pontos; artéria descendente anterior 1/3 médio 1,5 pontos; artéria descendente anterior distal 1 ponto; artéria primeira diagonal 1 ponto; artéria segunda diagonal 0,5 ponto; artéria circunflexa proximal 2,5 pontos; artéria circunflexa distal 1 ponto; primeiro e segundo ramos marginais da artéria circunflexa proximal 1 ponto e distal 0,5 ponto; artéria coronária direita proximal, distal e ramo descendente posterior 1 ponto. O escore de Gensini é o resultado da soma dos escores de cada lesão, multiplicando o grau de estenose pela localização da lesão, sendo expresso em unidades arbitrárias (UA).^{11,31}

Estudo genético

Foram analisados os polimorfismos dos genes paraoxonase-1 (*PON-1*), metilenoetotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*), óxido nítrico sintase endotelial (*ENOS*), enzima conversora da angiotensina (*ECA*), receptor tipo 1 da angiotensina II (*AT1R*), apolipoproteína C3 (*APOC3*), lipoproteína lipase (*LPL*) foram analisados a partir de amostras de sangue total colhido com EDTA (ácido etilendiaminotetracético), por técnica da reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), seguida da identificação dos polimorfismos no comprimento do fragmento de restrição (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*, RFLP), nas condições descritas na Tabela 1. O escore genético foi calculado assumindo-se o modelo de dominância dos polimorfismos, considerados como variáveis dicotômicas, binárias.

Análise estatística

O tamanho amostral foi estimado para comparações de proporções, considerando-se o modelo de dominância dos polimorfismos, um erro α de 5%, um poder β de 80%, um nível de confiança de 95%, e uma proporção esperada de 50%. Assim, o tamanho amostral estimado foi de 90 participantes. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS 22.0 para Mac. As variáveis categóricas foram expressas como n (%) e comparadas entre os genótipos pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para analisar se a distribuição das frequências genotípicas observadas e esperadas estava de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis numéricas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). O teste de Kolmogorov - Smirnov foi utilizado para avaliar se as variáveis apresentavam distribuição normal. A estatística descritiva utilizou teste t de Student ou o teste de *Mann-Whitney* para amostras não relacionadas, caso as variáveis não apresentassem distribuição gaussiana. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar as correlações entre o escore genético e o escore de Gensini. Considerou-se nível de significância para valores de $p < 0,05$.

Tabela 1 – Condições de amplificação e digestão dos polimorfismos estudados

Polimorfismo	Iniciadores	Temperatura de anelamento	Ciclos	Enzima de restrição
PON-1	Forward: 5'-TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3'	61°C	35	Alw I
Q192R	Reverse: 5'-CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3'			
MTHFR	Forward: 5'-GAAGCAGGGAGCTTTGAGG-3'	63°C	32	Hinf I
C677T	Reverse: 5'-ACGATGGGGCAAGTGATG-3'			
ENOS	Forward: 5'-CTGGAGATGAAGGCAGGAGAC-3'	56°C	35	Ban II
G894T	Reverse: 5'-CTCCATCCCACCCAGTCAATC-3'			
ECA	Forward: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	55°C*	32	-
I/D	Reverse: 5'-GTCTCGATCTCTGACCTCGTG-3'			
AT1R	Forward: 5'-AATGCTTGTAGCCAAAGTCACCT-3'	59°C	35	Dde I
A1166C	Reverse: 5'-GGCTTTGCTTTGTCTTGTGG-3'			
LPL	Forward: 5'-AAAATCAAGCAACCCTCAAG-3'	57°C*	35	Taq I
D9N	Reverse: 5'-TAGGGCAAATTTACTTGCGA-3'			
APOC3	Forward: 5'-GGTGACCGATGGCTTCAGTT-3'	58°C	30	Sst I
SST I	Reverse: 5'-CAGAAGTGGATAGAGCGCT-3'			

* para os genes ECA e LPL, foi usado o protocolo touchdown PCR.

Resultados

Foram avaliados 116 pacientes, cujas características basais são apresentadas na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta a distribuição das frequências alélicas e genotípicas para os polimorfismos estudados. Os genes *PON-1*, *MTHFR* e *ENOS* não se encontravam em equilíbrio de Hardy-Weinberg na população estudada.

Distribuição das características clínicas, demográficas e laboratoriais

Os resultados foram analisados de acordo com os polimorfismos genéticos estudados. Os resultados detalhados são apresentados na versão eletrônica nas Tabelas Suplementares (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf) 1-14. Para fins didáticos, os dados são apresentados de acordo com o genótipo, considerando-se o alelo R da *PON-1*, o T da *MTHFR*, o T da *ENOS*, o D da *ECA*, o C do *AT1R*, o S1 da *APOC3* e o N da *LPL*, como alelos de risco.

Sumário dos achados

Para o gene *PON-1*, valores de PCR-us (mg/dL) foram maiores no genótipo QQ, comparado a QR/RR [12,8 (6,7-24,1) vs. 7,0 (4,8-16,5), $p = 0,029$] (Tabelas Suplementares 1 e 2) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf). Para o gene *MTHFR*, valores de HbA1-c (%) e adiponectina (ng/mL) foram maiores no genótipo CT/TT comparado ao CC [6,0 (5,5-7,3) vs. 5,7 (5,2-6,6); $p = 0,031$ e 6996 ± 5032 vs. 4990 ± 3165 ; $p = 0,015$] (Tabelas Suplementares 3 e 4) (acesse o link:

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos participantes

Variável	n = 116
Sexo masculino (%)	74 (68)
Idade (anos)	56 ± 9
Hipertensão (%)	104 (90)
Tabagismo (%)	35 (30)
Diabetes mellitus (%)	36 (31)
IAM (%)	55 (47)
Angina instável (%)	61 (53)
AVC (%)	9 (8)
DVP (%)	12 (10)
IMC (Kg/m ²)	30,2 ± 4,7
Circunferência da cintura (cm)	104,4 ± 10,8
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132 ± 24
Pressão arterial diastólica (mmHg)	86 ± 16
Frequência cardíaca (bpm)	68 ± 13
Escore de Gensini (ua)	21 (0-36)
Gensini ≥ mediana (%)	42 (51)
FMD (%)	13,7 ± 8,6
RVEI (%)	14,9 (7,3-18,8)

Variáveis categóricas expressas como N (%); variáveis numéricas expressas como média ± desvio padrão, ou mediana e intervalos interquartis. AVC: acidente vascular cerebral; DVP: doença vascular obstrutiva periférica; FMD: dilatação mediada pelo fluxo; IAM: infarto do miocárdio; IMC: índice de massa corpórea; RVEI: relaxamento vascular independente do endotélio; UA: unidades arbitrárias.

Tabela 3 – Distribuição das frequências alélicas e genóticas para os polimorfismos dos genes que codificam a PON-1, MTHFR, ENOS, ECA, AT1R, APOC3 e LPL

Gene	Frequência alélica			Frequência genotípica (%)		Valor de p (Hardy Weinberg)
	Q	R	QQ	QR	RR	
PON-1	0,63	0,37	36 (31)	76 (65)	4 (4)	0,0004
MTHFR	0,61	0,39	35 (30)	72 (62)	9 (8)	0,0131
ENOS	0,43	0,57	10 (9)	80 (69)	26 (22)	0,0006
ECA	0,33	0,67	17 (15)	42 (36)	57 (49)	0,1955
AT1R	0,75	0,25	70 (60)	35 (30)	11 (10)	0,2351
APOC3	0,16	0,84	2 (2)	33 (28)	81 (70)	0,8310
LPL	0,34	0,66	17 (15)	45 (39)	54 (46)	0,3095

PON-1: paraoxonase-1; MTHFR: metilenotetrahidrofolato redutase; ENOS: óxido nítrico sintase endotelial; ECA: enzima conversora da angiotensina; AT1R: receptor tipo 1 da angiotensina II; APOC3: apolipoproteína C3; LPL: lipoproteína lipase. $p < 0,05$, teste do qui-quadrado. Frequências genotípicas esperadas vs. observadas não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg na população estudada.

http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf). Para o gene da ENOS, a prevalência de diabetes foi maior nos genótipos GT/TT comparada ao GG (34% vs. 0%; $p = 0,026$); o RVEI (%) tendeu a ser maior no genótipo GG vs. GT/TT [18,2 (15,2-24,0) vs. 14,0 (8,5-20,0); $p = 0,050$]. Além disso, a glicemia (mg/dL), a HbA1c (%) e os níveis de adiponectina (ng/mL) foram maiores nos genótipos GT/TT vs. GG [(127 ± 48 vs. 106 ± 12, $p = 0,001$; 6,6 ± 1,9 vs. 5,9 ± 0,6, $p = 0,028$; 5010 (2688-10139) vs. 2148 (1912-3435), $p = 0,011$] (Tabelas Suplementares 5 e 6) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf). Para o gene ECA, a frequência cardíaca (bpm) foi maior entre os ID/DD comparada aos II (71 ± 13 vs. 65 ± 11, $p = 0,042$) (Tabelas Suplementares 7 e 8) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf). Os polimorfismos do gene AT1R não influenciaram variáveis clínicas ou laboratoriais (Tabelas Suplementares 9 e 10) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf).

Para o gene APOC3, a FMD (%) foi maior entre os portadores do genótipo S2S2 comparado aos S1S1/S1S2 (14,7 ± 9,6 vs. 11,5 ± 5,2, $p = 0,026$) (Tabelas Suplementares 11 e 12) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf) e para o gene LPL, a pressão arterial diastólica (mmHg) foi menor no genótipo DD comparado a DN/NN (79 ± 15 vs. 87 ± 16, $p = 0,043$). Observou-se ainda maior grau de aterosclerose coronária, avaliada pelo escore de Gensini > mediana (%) entre os portadores do genótipo DD comparado a DN/NN (77% vs. 46%, $p = 0,039$) (Tabelas Suplementares 13 e 14) (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf).

Associações entre os genótipos estudados e a extensão e gravidade da DAC

Assumiu-se o modelo de dominância e uma pontuação de 1 a 3 para os genótipos isoladamente, com valores de 1 para a ausência do alelo de risco, 2, para a presença de um alelo de risco e 3, para a presença de 2 alelos de risco do mesmo gene. Assim, foi atribuído o valor 1 aos genótipos QQ da PON-1, CC da MTHFR, GG da ENOS, II da ECA, AA da AT1R, S2S2 da APOC3 e DD da LPL. Foi atribuído valor 2 para os genótipos QR da PON-1, CT da MTHFR, GT da ENOS, ID da ECA, AC do AT1R, S1S2 da APOC3 e DN da LPL. Foi atribuído valor 3 para os genótipos RR da PON-1, TT da MTHFR, TT da ENOS, DD da ECA, CC do AT1R, S1S1 da APOC3 e NN da LPL.

A soma dos valores atribuídos a cada gene (valores de 7 a 21) resultou em um escore genético. Esse escore foi avaliado em valores absolutos, e também em relação à mediana (acima ou abaixo). Foram feitas correlações entre os escores genético e de Gensini, quer de maneira absoluta ou categorizados pela mediana. Os resultados são apresentados na Tabela 4 e na Tabela Suplementar 15 (acesse o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001005_anexo.pdf). Tanto o escore genético como o escore de Gensini apresentaram distribuição normal.

O escore genético teve tendência a ser maior nos pacientes com escore de Gensini < P50 (13,7 ± 1,5 vs. 13,0 ± 1,6, $p = 0,066$, teste *t* de Student para amostras independentes).

O escore de Gensini não diferiu entre os escores genéticos acima ou abaixo da mediana (P50) [26 (0,00-44,00) vs. 18 (0,25-33,70), $p = 0,329$]. Nessa população de pacientes com SCA recente e SM, houve fraca correlação inversa entre o escore genético e o de Gensini ($R = -0,194$, $p = 0,078$, coeficiente de correlação de Pearson).

Tabela 4 – Distribuição do escore genético utilizando todos os polimorfismos dos genes da PON-1, MTHFR, ENOS, ECA, AT1R, APOC3 e LPL

Escore genético	
N	116
Média	13,3
Mediana	13,5
Desvio padrão	1,58
Mínimo	10
Máximo	17
Assimetria	-0,263
Curtose	-0,146
P25	12,0
P75	14,0

PON-1: paraoxonase-1; MTHFR: metileno-tetra-hidrofolato redutase; ENOS: óxido nítrico sintase endotelial; ECA: enzima conversora da angiotensina; AT1R: receptor tipo 1 da angiotensina II; APOC3: apolipoproteína C3; LPL: lipoproteína lipase.

Discussão

O estudo demonstrou que os polimorfismos genéticos examinados, em pacientes com SM e recente SCA tiveram associação discreta com a gravidade da doença coronariana obstrutiva. Apenas o genótipo DD do polimorfismo D9N da LPL se associou, isoladamente, com maior prevalência de lesões coronarianas de maior gravidade. Quando analisamos o escore genético, a combinação dos polimorfismos estudados apresentou tendência de correlação negativa com a extensão anatômica da doença coronária, sugerindo que nesses pacientes com SM, a doença coronariana possa ser primariamente relacionada a outros mecanismos, com forte influência ambiental.

Vários dos polimorfismos estudados estiveram associados com variáveis clínicas ou laboratoriais, como frequência cardíaca, pressão arterial diastólica, PCR, HbA1c e adiponectina.

Estudo envolvendo seis polimorfismos da LPL, incluindo o D9N, demonstrou que a gravidade das lesões obstrutivas, avaliada pelo escore de Gensini, foi associada com haplótipos da LPL.³² Corsetti et al.³³ demonstraram interação entre o polimorfismo D9N e o Taq1B da CETP, sendo preditor de subgrupo de mulheres de maior risco. Além disso, polimorfismos da LPL têm se associado a aumento nas concentrações de triglicérides;³⁴ em nosso estudo, houve tendência para valores mais elevados para o genótipo DD vs. DN/NN ($p = 0,07$), possivelmente devido à alta prevalência de sobrepeso/obesidade, além de alterações no metabolismo glicêmico nesta população de pacientes com SM.

O polimorfismo da APOC3 tem papel relevante no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides, influenciando o desenvolvimento de DAC, sobretudo na SM e diabetes, havendo associação dos haplótipos no cluster gênico AI-C3-AIV com doença coronária.³⁵

Os polimorfismos relacionados com o sistema renina angiotensina (I/D da ECA e AT1R) não se associaram com

a gravidade da DAC em nosso estudo. No entanto, o gene ECA associou-se a maiores concentrações da ECA entre coronarianos nos indivíduos DD em um estudo prévio,³⁶ o que não se confirmou com casuística maior.

Em nosso estudo, o alelo 192R da PON-1 associou-se a maiores níveis de PCR, biomarcador de risco de desfechos cardiovasculares. Em amplo estudo ($n = 3668$ indivíduos) com seguimento de três anos, apenas a atividade arilesterase, mas não os níveis de paraoxonase ou o polimorfismo da PON-1, apresentou relação com desfechos cardiovasculares.³⁷

Para o polimorfismo C677T da MTHFR, metanálise ($n = 6912$) mostrou associação com DAC prematura,³⁸ sendo os níveis de homocisteína maiores em presença do alelo T.³⁹ Em nosso estudo, os indivíduos CT/TT apresentaram HbA1c e adiponectina maiores em relação aos portadores do genótipo CC.

Polimorfismos da ENOS são implicados na disfunção endotelial. O alelo T do polimorfismo G894T mostrou menores níveis de óxido nítrico e associação com DAC.⁴⁰ Já a variante -786T (na região promotora), foi associada à DAC em metanálise.⁴¹

O escore genético se associou inversamente à maior extensão e gravidade da DAC. Sugere-se que, nesta população com SM, os fatores ambientais tenham um impacto na modulação da expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico, oxidação de lipoproteínas, função endotelial e níveis de pressão arterial, influenciando o processo de aterogênese.

Conclusão

Os polimorfismos estudados tiveram pequena contribuição para a extensão da DAC. Apenas o polimorfismo D9N da LPL associou-se à extensão da DAC em pacientes com SM e recente SCA. Análise combinada de polimorfismos genéticos apresentou fraca associação com a extensão da doença coronariana, sendo o escore genético inversamente associado à extensão e gravidade da DAC.

Limitações do estudo

O tamanho amostral do estudo e seu desenho transversal podem ser limitações do nosso estudo. No entanto, o estudo teve objetivo exploratório de identificar polimorfismos genéticos que possam contribuir na identificação de maior gravidade da doença aterosclerótica nesta população de portadores de SM e recente SCA. Seus resultados contribuem para a escolha de polimorfismos genéticos a serem testados em estudos prospectivos envolvendo maior casuística.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fischer SCPM, Fonseca FAH, Izar MCO; Obtenção de dados: Fischer SCPM, Pinto SP, Lins LCAS, Monteiro CMC, Pinheiro LFM, Izar MCO; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fischer SCPM, Pinto SP, Lins LCAS, Bianco HT, Monteiro CMC, Pinheiro LFM,

Fonseca FAH, Izar MCO; Análise estatística: Bianco HT, Monteiro CMC, Pinheiro LFM, Fonseca FAH, Izar MCO; Obtenção de financiamento: Izar MCO; Redação do manuscrito: Fischer SCPM, Fonseca FAH, Izar MCO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP, processo nº 2004/00325-8.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Simone Cristina Pinto Matheus Fischer pela Universidade Federal de São Paulo.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (CEP UNIFESP) sob o número de protocolo CEP 0283/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). The top ten causes of death. [Accessed in 2017 May 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. NgM, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Erratum in: *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746.
3. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl*. 1994;736:13-22. PMID: 7986303.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. PMID: 11368702.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16. PMID: 12460094.
6. Novo S, Peritore A, Guarneri FP, Corrado E, Macaione F, Evola S, et al. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):468-72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.018.
7. Sinha SK, Goel A, Madaan A, Thakur R, Krishna V, Singh K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical and angiographic profile in patients with naive acute coronary syndrome in North Indian population. *J Clin Med Res*. 2016;8(9):667-73. doi: 10.14740/jocmr2655w.
8. Monteiro CM, Oliveira L, Izar MC, Helfenstein T, Santos AO, Fischer SM, et al. Early glucometabolic profile in patients with acute coronary syndromes and metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):89-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000200004>.
9. Monteiro CM, Pinheiro LF, Izar MC, Barros SW, Vasco MB, Fischer SM, et al. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(3):297-302. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2010005000008>.
10. Santos AO, Fonseca FA, Fischer SM, Monteiro CM, Brandão SA, Póvoa RM, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clin Chim Acta*. 2009;406(1-2):113-8. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.005.
11. Izar MC, Fonseca HA, Pinheiro LF, Monteiro CM, Póvoa RM, Monteiro AM, et al. Adaptive immunity is related to coronary artery disease severity after acute coronary syndrome in subjects with metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):32-9. doi: 10.1177/1479164112443374.
12. Izar MC, Helfenstein T, Ihara SS, Relvas WG, Santos AO, Fischer SC, et al; GOLD Investigators. Association of lipoprotein lipase D9N polymorphism with myocardial infarction in type 2 diabetes: the genetics, outcomes, and lipids in type 2 diabetes (GOLD) study. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):165-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.006.
13. Kaur R, Matharoo K, Sharma R, Bhanwer AJ. C-reactive protein + 1059 G>C polymorphism in type 2 diabetes and coronary artery disease patients. *Meta Gene*. 2013;1:82-92. doi: 10.1016/j.mgene.2013.10.012.
14. Song Z, Cao H, Qin L, Jiang Y. A case-control study between gene polymorphisms of polyunsaturated fatty acid metabolic rate-limiting enzymes and acute coronary syndrome in Chinese Han population. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928178. doi: 10.1155/2013/928178.
15. Palmer BR, Slow S, Ellis KL, Pilbrow AP, Skelton L, Frampton CM, et al. Genetic polymorphism rs6922269 in the MTHFD1L gene is associated with survival and baseline active vitamin B12 levels in post-acute coronary syndromes patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e89029. doi: 10.1371/journal.pone.0089029.
16. Ellis KL, Zhou Y, Beshansky JR, Ainehsazan E, Selker HP, Cupples LA, et al. Genetic modifiers of response to glucose-insulin-potassium (GIK) infusion in acute coronary syndromes and associations with clinical outcomes in the IMMEDIATE trial. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(6):488-95. doi: 10.1038/tpj.2015.10.
17. Ference BA. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):566-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000247.
18. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv571.
19. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: New insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
20. Jia EZ, Chen ZH, An FH, Li LH, Li-Li, Guo CY, et al. Relationship of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and phenotypes to mortality in Chinese coronary atherosclerosis patients. *Sci Rep*. 2014;4:4600. doi: 10.1038/srep04600.
21. Osadnik T, Strzelczyk JK, Lekston A, Reguła R, Bujak K, Fronczek M, et al. The association of functional polymorphisms in genes encoding growth factors for endothelial cells and smooth muscle cells with the severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):218. doi: 10.1186/s12872-016-0402-4.

22. Yang M, Zhu M, Tang L, Zhu H, Lu Y, Xu B, et al. Polymorphisms of TGF β -1 and TGFBR2 in relation to coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Biochem*. 2016;49(12):873-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022.
23. Anderson JL, Horne BD, Camp NJ, Muhlestein JB, Hopkins PN, Cannon-Albright LA, et al. Joint effects of common genetic variants from multiple genes and pathways on the risk of premature coronary artery disease. *Am Heart J*. 2010;160(2):250-256.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.031.
24. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, et al. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring, Studies. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):421-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.035.
25. Shah S, Casas JP, Gaunt TR, Cooper J, Drenos F, Zabaneh D, et al. Influence of common genetic variation on blood lipid levels, cardiovascular risk, and coronary events in two British prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2013;34(13):972-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehs243.
26. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
27. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000700002>.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
29. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95(2):351-8. PMID: 36810.
30. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. 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. PMID: 11788217. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1082.
31. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606. PMID: 6823874.
32. Rebhi L, Kchok K, Omezzine A, Kacem S, Rejeb J, Ben HadjMbarek I, et al. Six lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid profile and coronary stenosis in a Tunisian population. *Mol Biol Rep*. 2012;39(11):9893-901. doi: 10.1007/s11033-012-1856-9.
33. Corsetti JP, Gansevoort RT, Navis G, Sparks CE, Dullaart RP. LPL polymorphism (D9N) predicts cardiovascular disease risk directly and through interaction with CETP polymorphism (TaqlB) in women with high HDL cholesterol and CRP. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):373-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.029.
34. Ariza MJ, Sánchez-Chaparro MA, Barón FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, et al. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic sub-study. *BMC Med Genet*. 2010 Apr 29;11:66. doi: 10.1186/1471-2350-11-66.
35. Rigoli L, Raimondo C, Di Benedetto A, Romano G, Porcellini A, Campo S, et al. Apolipoprotein AI-CIII-AIV genetic polymorphisms and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1995;32(4):251-6. PMID: 8750764.
36. Sahin S, Ceyhan K, Benli I, Ozyurt H, Naseri E, Tumuklu MM, et al. Traditional risk factors and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in coronary artery disease. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):2063-8. doi: 10.4238/2015.March.20.16.
37. Tang WH, Hartiala J, Fan Y, Wu Y, Stewart AF, Erdmann J, et al; CARDIoGRAM Consortium. 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.
38. Hou X, Chen X, Shi J. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: a meta-analysis. *Gene*. 2015;565(1):39-44. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.062.
39. Helfenstein T, Fonseca FA, Relvas WC, Santos AO, Dabela ML, Matheus SC, et al. Prevalence of myocardial infarction is related to hyperhomocysteinemia but not influenced by C677T methylenetetrahydrofolate reductase and A2756G methionine synthase polymorphisms in diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Chim Acta*. 2005;355(1-2):165-72. doi: 10.1016/j.cccn.2004.12.002.
40. Mahmoodi K, Nasehi L, Karami E, Soltanpour MS. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population. *Vasc Specialist Int*. 2016;32(3):105-12. doi: 10.5758/vsi.2016.32.3.105.
41. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C, Han Y. Association between the -786T>C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014;545(1):175-83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099.



Acurácia Prognóstica do Escore GRACE em Octogenários e Nonagenários com Síndromes Coronarianas Agudas

Prognostic Accuracy of the GRACE Score in Octogenarians and Nonagenarians with Acute Coronary Syndromes

Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior,¹ Luisa Gondim dos Santos Pereira,¹ Thiago Menezes Barbosa de Souza,¹ Vitor Calixto de Almeida Correia,¹ Felipe Kalil Beirão Alexandre,² Gabriella Sant'Ana Sodré,¹ Jessica Gonzalez Suerdieck,¹ Felipe Ferreira,¹ Marcia Maria Noya Rabelo,² Luis Cláudio Lemos Correia^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: O Escore GRACE foi derivado e validado por coorte de questionável representatividade de indivíduos octogenários e nonagenários.

Objetivo: Testar a acurácia do Escore GRACE na predição de óbito hospitalar em indivíduos muito idosos com síndromes coronarianas agudas (SCAs).

Métodos: Coleta prospectiva realizada em unidade coronariana de hospital terciário, durante o período de setembro de 2011 a agosto de 2016. Indivíduos consecutivamente internados com SCA foram selecionados e o grupo muito idoso definido por idade ≥ 80 anos. A acurácia do Escore GRACE foi testada quanto à predição de óbito hospitalar. A significância estatística foi definida por valor $p < 0,05$.

Resultados: Foram estudados 994 indivíduos, sendo 57% do sexo masculino, 77% com SCA sem supradesnível do segmento ST e 173 pacientes muito idosos. A média geral de idade foi 65 ± 13 anos, e a média de idade dos pacientes muito idosos, $85 \pm 3,7$ anos. A estatística-C do Escore GRACE em indivíduos muito idosos foi de 0,86 (95% IC = 0,78 – 0,93), sem diferença em relação aos indivíduos mais jovens (0,83; 95% IC = 0,75 – 0,91), com $p = 0,69$. A calibração do escore em muito idosos foi descrita por Teste χ^2 de Hosmer-Lemeshow = 2,2 ($p = 0,98$), enquanto os demais pacientes apresentaram $\chi^2 = 9,0$ ($p = 0,35$). A análise de regressão logística para predição de óbito não revelou interação entre Escore GRACE e a variável muito idoso ($p = 0,25$).

Conclusão: O Escore GRACE em indivíduos muito idosos é acurado para predição de mortalidade hospitalar em SCA, semelhante para indivíduos mais jovens. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):24-29)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda / mortalidade; Idoso de 80 anos ou mais; Prognóstico; Medição de Risco; Confiabilidade dos Dados.

Abstract

Background: The GRACE Score was derived and validated from a cohort in which octogenarians and nonagenarians were poorly represented.

Objective: To test the accuracy of the GRACE score in predicting in-hospital mortality of very elderly individuals with acute coronary syndromes (ACS).

Methods: Prospective observational study conducted in the intensive coronary care unit of a tertiary center from September 2011 to August 2016. Patients consecutively admitted due to ACS were selected, and the very elderly group was defined by age ≥ 80 years. The GRACE Score was based on admission data and its accuracy was tested regarding prediction of in-hospital death. Statistical significance was defined by p value $< 0,05$.

Results: A total of 994 individuals was studied, 57% male, 77% with non-ST elevation myocardial infarction and 173 (17%) very elderly patients. The mean age of the sample was 65 ± 13 years, and the mean age of very elderly patients subgroup was 85 ± 3.7 years. The C-statistics of the GRACE Score in very elderly patients was 0.86 (95% CI = 0.78 – 0.93), with no difference when compared to the value for younger individuals 0.83 (95% CI = 0.75 – 0.91), with $p = 0.69$. The calibration of the score in very elderly patients was described by χ^2 test of Hosmer-Lemeshow = 2.2 ($p = 0.98$), while the remaining patients presented $\chi^2 = 9.0$ ($p = 0.35$). Logistic regression analysis for death prediction did not show interaction between GRACE Score and variable of very elderly patients ($p = 0.25$).

Conclusion: The GRACE Score in very elderly patients is accurate in predicting in-hospital ACS mortality, similarly to younger patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):24-29)

Keywords: Acute Coronary Syndrome / mortality; Aged 80 years and over; Prognosis; Risk Assessment; Data Reliability.

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

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 06/03/2017, revisado em 07/07/2017, aceito em 07/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170175

Introdução

Síndromes coronarianas agudas (SCAs) constituem uma importante causa de óbito intra-hospitalar no mundo ocidental.^{1,2} Em virtude da grande heterogeneidade de apresentação clínica e prognóstica de SCA, a estratificação de risco é indispensável para que condutas mais agressivas sejam direcionadas a pacientes de risco mais alto. Nesse contexto, o Escore GRACE é o mais acurado modelo preditor de morte hospitalar em SCA.³⁻⁶

No entanto, a derivação e a validação do Escore GRACE foram realizadas em coorte de baixa representatividade de indivíduos octogenários ou nonagenários.^{3,4} Sendo a idade avançada um importante marcador de risco, que acumula aspectos de fragilidade constitucional e maior prevalência de comorbidades, há razão para se questionar se o Escore GRACE tem a acurácia modificada em muito idosos.

O presente estudo se propôs a testar a hipótese de que o Escore GRACE mantém acurácia satisfatória na predição de óbito hospitalar quando aplicado a indivíduos octogenários e nonagenários com SCAs. Para responder a essa questão, utilizamos a coorte do Registro Prospectivo de Síndromes Coronarianas Agudas, comparando a capacidade discriminatória e a calibração do GRACE entre indivíduos com idade ≥ 80 anos *versus* < 80 anos.

Métodos

Seleção da amostra

Indivíduos consecutivamente admitidos na unidade coronariana de um hospital terciário, entre setembro de 2011 e agosto de 2016, devido à suspeita de SCA (angina instável e infarto do miocárdio) foram triados para o estudo. O critério de inclusão foi desconforto precordial nas 48 horas anteriores à admissão, associado a pelo menos um dos seguintes critérios:

1. marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01$ ug/L ou troponina I $> 0,034$ g/L, o que corresponde a valores acima do percentil 99;⁷
2. alteração eletrocardiográfica isquêmica, consistindo de inversão de onda T ($\geq 0,1$ mV) ou alterações do segmento ST ($\geq 0,05$ mV); e
3. doença arterial coronariana previamente documentada, definida por história de infarto do miocárdio com onda Q ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 70\%$.

O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki, liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, e todos os pacientes avaliados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Escore GRACE

Para cálculo do Escore GRACE, foram utilizados dados clínicos da admissão de cada paciente na unidade de emergência, eletrocardiogramas realizados nas primeiras 6 horas de atendimento, dosagens de troponina T ou troponina I referentes às primeiras 12 horas de atendimento e o valor da primeira creatinina plasmática. A elevação de marcador de necrose

miocárdica como componente dos escores foi definida como troponina acima do percentil 99. O Escore GRACE é formado por oito variáveis: cinco semiquantitativas, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de Killip); e três dicotômicas (infradesnível do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372.⁴

Análise dos dados

A acurácia do Escore GRACE foi avaliada pelas análises de discriminação e calibração, que foram comparadas entre dois grupos: um denominado “muito idosos” e outro, “não muito idosos”, sendo o primeiro definido por idade ≥ 80 anos. O Escore GRACE teve seu desempenho avaliado pela capacidade de prever o desfecho morte por qualquer causa durante o período de internamento.

Análise estatística

Variáveis numéricas foram expressas em média e desvio-padrão quando apresentaram distribuição normal ou pequeno desvio da normalidade, enquanto mediana e intervalo interquartil foram preferidos na presença de desvio pelo menos moderado da normalidade. A análise de normalidade foi feita pelo combinado da visualização do histograma e Q-Q plots, descrição de *skewness* e *kurtosis* com intervalos de confiança, e testes de normalidade (Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov). Variáveis contínuas foram comparadas pelo teste T de Student ou teste de Wilcoxon quando apresentaram distribuição normal e não normal, respectivamente. Variáveis categóricas foram expressas em proporção e comparadas pelo teste².

A capacidade discriminatória do Escore GRACE para mortalidade foi avaliada pela área abaixo da curva *receiver operator characteristics* – ROC (estatística-C), sendo comparada entre os dois grupos pelo teste não pareado de Hanley-McNeil.⁸ A calibração dos escores teve teste de hipótese realizado pela técnica de Hosmer-Lemeshow e foi descrita pela comparação da mortalidade predita pelo GRACE com a observada em cada quartil de predição. A influência da idade no desempenho do GRACE foi testada pelo valor p da interação por análise de regressão logística.

Foi utilizado o *software* SPSS versão 21. A significância estatística foi definida por valor p bicaudal menor que 0,05.

Resultados

Características da amostra

Foram estudados 994 indivíduos, dos quais 57% eram do sexo masculino e 77% apresentaram SCA sem supradesnível do ST. A média de idade da amostra total foi 65 ± 13 anos, sendo 173 (17%) caracterizados como muito idosos por terem 80 anos ou mais. A média de idade dos muito idosos foi $85 \pm 3,7$ anos, comparado a 61 ± 11 anos no restante da amostra ($p < 0,001$). A pontuação do Escore GRACE nos pacientes muito idosos foi de 162 ± 34 , significativamente maior do que nos demais pacientes (115 ± 35 ; $p < 0,001$). Essa maior pontuação do GRACE nos muito idosos deveu-se

à diferença não apenas da idade, mas também das variáveis troponina, infradesnível do ST, Killip e pressão arterial. Revascularização percutânea durante o internamento foi semelhante nos dois grupos, enquanto revascularização cirúrgica foi menos frequente no grupo de muito idosos. Durante a hospitalização, a mortalidade hospitalar foi de 5,8% na amostra total, sendo significativamente maior no grupo de muito idosos em relação aos pacientes com menos de 80 anos (16% versus 3,7%; $p < 0,001$) (Tabela 1).

Capacidade discriminatória do Escore GRACE

Na amostra total, o Escore GRACE apresentou estatística-C de 0,87 (95% IC = 0,82 – 0,92) na predição de óbito hospitalar. A estatística-C do GRACE nos muito idosos foi de 0,86 (95% IC = 0,78 – 0,93), sem diferença em relação ao valor encontrado nos pacientes com menos de 80 anos (estatística-C = 0,83; 95% IC = 0,75 – 0,91), com $p = 0,69$ na comparação das duas curvas (Figura 1). Em análise de regressão logística em que GRACE e muito idosos foram inseridos simultaneamente no modelo preditor, não houve interação (modificação de feito) entre essas duas variáveis

($p = 0,25$). Além disso, o GRACE permaneceu preditor independente da idade ($p < 0,001$).

De acordo com a curva ROC, o ponto de corte do Escore GRACE de melhor desempenho no grupo de não muito idosos foi 134, com sensibilidade de 83% e especificidade de 76%. Nos muito idosos, o ponto de corte é deslocado para cima, com valor de 184, correspondendo à sensibilidade de 77% e especificidade de 87%.

Calibração do Escore GRACE

Na predição da incidência de óbito durante a hospitalização, o teste de Hosmer-Lemeshow mostrou calibração satisfatória em ambos os grupos, muito idosos ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,98$) e não muito idosos ($\chi^2 = 9,0$; $p = 0,35$). A Figura 2 apresenta uma análise estratificada por quartis de probabilidade prevista pelo GRACE para óbito hospitalar, comparando-se previsto e observado nos dois grupos etários. Percebe-se que a incidência observada acompanhou a prevista de forma proporcional nos dois grupos etários. Apenas no quarto quartil houve subestimativa da mortalidade prevista em relação à observada, em ambos os grupos.

Tabela 1 – Comparação das características clínicas, das características laboratoriais, do Escore GRACE e da mortalidade entre muito idosos versus não muito idosos

	Idade ≥ 80	Idade < 80	Valor de p
Tamanho amostral	173 (17%)	821 (83%)	–
Idade (anos)	85 ± 3,7	61 ± 11	< 0,001 [‡]
Sexo masculino	82 (47,0%)	487 (59,0%)	0,004 [§]
SCA com supradesnível ST	23 (13,0%)	205 (25,0%)	0,001 [§]
Diabetes	60 (35,0%)	300 (37,0%)	0,613 [§]
Infradesnível do ST	55 (32,0%)	308 (37,5%)	0,155 [§]
Troponina positiva	123 (71,0%)	557 (68,0%)	0,403 [§]
Classificação de Killip			< 0,001
Killip I	127 (73,0%)	724 (88,0%)	
Killip II	21 (12,0%)	49 (6,0%)	
Killip III	23 (13,0%)	41 (5,0%)	
Killip IV	2 (1,2%)	7 (0,9%)	
Pressão sistólica (mmHg)	151 ± 32	155 ± 30	0,098 [‡]
Frequência cardíaca	80 ± 17	80 ± 18	0,519 [‡]
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,9	0,669 [‡]
Hemoglobina da admissão	13 ± 1,8	14 ± 1,9	< 0,001 [‡]
Triarterial ou TCE*	38 (30,0%)	126 (18,0%)	< 0,001 [§]
Intervenção coronária percutânea [†]	66 (39,0%)	368 (45,0%)	0,129 [§]
Cirurgia de revascularização [†]	4 (2,0%)	92 (11,0%)	< 0,001 [§]
Escore GRACE	162 ± 34	115 ± 35	< 0,001 [‡]
Óbito hospitalar	28 (16,0%)	30 (4,0%)	< 0,001 [§]

SCA: síndrome coronariana aguda; *Coronariografia realizada durante o internamento; TCE: tronco de coronária esquerda; [†]Tratamentos de revascularização miocárdica durante o internamento; [‡]Comparadas pelo teste T de Student; [§]Comparadas pelo teste χ^2 .

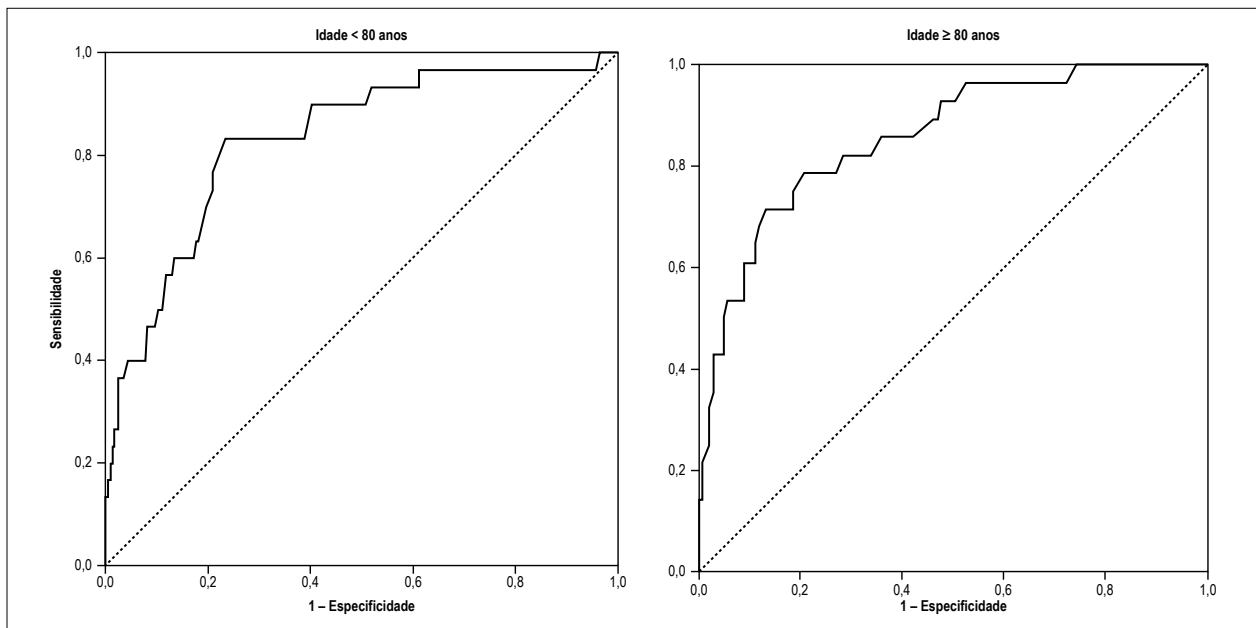


Figura 1 – Curvas ROC do Escore GRACE para a predição de mortalidade hospitalar em pacientes ≥ 80 anos versus < 80 anos com síndromes coronarianas agudas. Área abaixo da curva nos muito idosos foi de 0,86 (95% IC = 0,78 – 0,93), sem diferença em relação ao valor encontrado nos pacientes < 80 anos (estatística-C = 0,83; 95% IC = 0,75 – 0,91), com $p = 0,69$ na comparação das duas curvas.

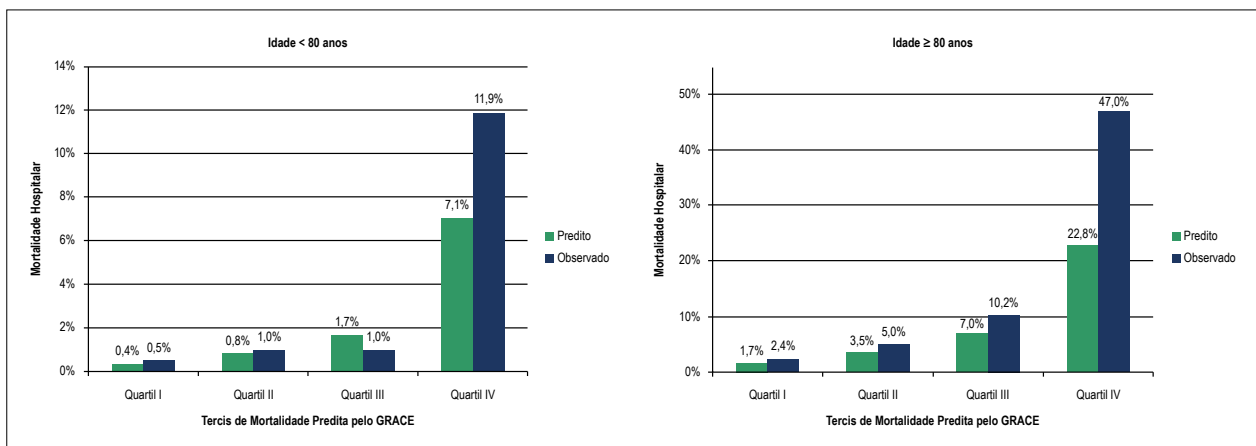


Figura 2 – Calibração do Escore GRACE na predição de mortalidade hospitalar em pacientes ≥ 80 anos versus < 80 anos com síndromes coronarianas agudas. Os gráficos representam a comparação entre mortalidade predita e observada, em quartis de probabilidade prevista pelo Escore GRACE.

Discussão

O presente estudo demonstra que o Escore GRACE possui acurácia satisfatória na predição de óbito hospitalar em indivíduos muito idosos com SAC (octogenários e nonagenários). A comparação com indivíduos com menos de 80 anos não evidenciou perda da capacidade discriminatória ou de calibração do GRACE com o progredir da idade. Valores de estatística-C maiores que 0,80 com estreitos intervalos de confiança, além do linear crescimento de mortalidade observada nos diferentes quartis de mortalidade predita pelo GRACE, são claras evidências de manutenção do desempenho desse escore em muito idosos. Embora

no quarto quartil de mortalidade prevista tenha havido subestimativa de risco em relação ao observado, essa diferença não comprometeu a categorização do quarto maior grupo de risco, pois tanto o observado quanto o predito estavam em faixas de mortalidade consideradas altas para SCAs.⁴ Confirmando a acurácia do GRACE em idosos, não houve interação entre adequação do modelo GRACE e grupo etário definido pelo ponto de corte de 80 anos.

Idade é o marcador de maior força de influência na probabilidade de óbito hospitalar em pacientes internados com SCA, observando-se crescimento exponencial de risco na medida em que o valor dessa variável aumenta.^{6,9,10}

A origem da incerteza quanto à acurácia do GRACE em indivíduos muito idosos deriva da possibilidade de que haja menor variabilidade dos valores de importantes preditores dentro de uma faixa etária muito avançada. Por exemplo, pode ser que a uniformidade de idade avançada nesta amostra ampute o poder discriminatório dessa variável, que não apresentaria muito contraste entre os indivíduos. A inclinação dessa função de risco pode ser menor quando temos apenas pacientes muito idosos. O mesmo pode ocorrer com outras variáveis que podem estar sistematicamente alteradas em amostra muito idosa. Além disso, a calibração do escore em estimar o risco numérico de morte pode ser diferente nesses pacientes, visto que a constante alfa (*intercept*) tende a ser maior em amostras de mais alto risco. Isso poderia implicar na necessidade de recalibração do escore.

Essa incerteza se torna maior quando percebemos que indivíduos octogenários não foram bem representados pela amostra que derivou e validou o Escore GRACE como preditor de óbito hospitalar.^{4,11,12} Naquela amostra, a mediana de idade foi 66 anos, com limite superior do intervalo interquartil de 75 anos, indicando que 3/4 dos pacientes tinham menos que 75 anos, sem descrição de quantos eram octogenários ou nonagenários. Devido à incerteza dessa faixa etária, definimos em nosso método o “muito idoso” a partir de 80 anos de idade, quando fenômenos de fragilidade e comorbidades se tornam mais prevalentes. Nossos achados estão de acordo com estudos preliminares que avaliaram o Escore GRACE em muito idosos, respectivamente, dois trabalhos europeus (Portugal e Espanha), e dois chineses.¹²⁻¹⁵ Portanto, nossos resultados respaldam a impressão da literatura, sendo o primeiro a comparar a amostra de muito idosos com indivíduos com menos de 80 anos. Ou seja, não só demonstramos um escore acurado, como trazemos a sugestão de que não há perda de acurácia.

Em SCAs têm sido descrito um paradoxo risco-tratamento dependente da idade,^{11,12,16-19} ou seja, indivíduos de maior risco sendo tratados de forma mais conservadora devido ao temor de complicações, enquanto indivíduos de menor risco e mais jovens recebem tratamento de maior agressividade. O uso de escores de risco em idosos potencialmente prevenirá esse paradoxo, pois permite estimar maior magnitude de benefício quando estratégias mais agressivas são aplicadas em pacientes com maior risco absoluto derivado do GRACE.

Por outro lado, devemos reconhecer que sendo mortalidade um desfecho líquido resultante de proteção cardiovascular *versus* complicações de procedimentos, o maior benefício no muito idoso pode ser antagonizado por maior incidência de complicações. Portanto, salientamos que nessa faixa etária faz-se necessário demonstrar validação do Escore GRACE

quanto à predição de benefício de estratégias terapêuticas mais agressivas. Essa é uma lacuna a ser preenchida por futuros estudos.

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo representa uma evidência favorável à utilização acurada do Escore GRACE para predição de morte hospitalar em octogenários e nonagenários internados com SCA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cerqueira Junior AMS, Pereira LGS, Souza TMB, Correia VCA, Alexandre FKB, Suerdieck JG, Ferreira F, Rabelo MMN, Correia LCL; Obtenção de dados: Cerqueira Junior AMS, Pereira LGS, Souza TMB, Correia VCA, Sodré GA, Suerdieck JG, Ferreira F, Correia LCL; Análise e interpretação dos dados: Cerqueira Junior AMS, Pereira LGS, Souza TMB, Correia VCA, Sodré GA, Suerdieck JG, Ferreira F, Rabelo MMN, Correia LCL; Análise estatística e Redação do manuscrito: Cerqueira Junior AMS, Pereira LGS, Souza TMB, Correia VCA, Alexandre FKB, Sodré GA, Suerdieck JG, Ferreira F, Rabelo MMN, Correia LCL; Obtenção de financiamento: Rabelo MMN, Correia LCL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cerqueira Junior AMS, Souza TMB, Correia VCA, Alexandre FKB, Sodré GA, Suerdieck JG, Ferreira F, Rabelo MMN, Correia LCL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESB.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Antonio Mauricio dos Santos Cerqueira Junior pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Rafael sob o número de protocolo 35/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90(1):583-612. PMID: 8026046.
2. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-63. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.008.
3. Pieper KS, Gore JM, FitzGerald G, Granger CB, Goldberg RJ, Steg G, et al; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2009;157(6):1097-105. doi: 10.1016/j.ahj.2009.04.004.
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
5. Goodman SC, Yan AT, Budaj A, Kennelly BB, Gore JM, Fox KA, et al; Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE2) Investigators. The Expanded Global Registry of Acute Coronary Events: Baseline characteristics, Management Practices, and Hospital Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am Heart J*. 2009;158(2):193-201. e1-5. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.003.
6. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. Prognostic Value of GRACE Scores versus TIMI Score in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000036.
7. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with european society of cardiology/american college of cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6. PMID: 12881449.
8. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
9. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):723-30. PMID: 10987591.
10. Pena FM, Peixoto RS, Soares JS, Júnior HR, Pena GS, Netto MV, et al. Perfil clínico e angiográfico de pacientes idosos com síndrome coronariana aguda admitidos em hospital terciário. *Rev SOCERJ*. 2009;22(3):176-80. ID: [i]-538301.
11. Martin AC, Dumas F, Spaulding C, Silberman SM. Management and decision-making process leading to coronary angiography and revascularization in octogenarians with coronary artery disease: insights from a large single-center registry. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(5):544-52. doi: 10.1111/ggi.12308.
12. Faustino A, Mota P, Silva J; researchers from the National Registry of Acute Coronary Syndromes, Portuguese Cardiology Society. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(10):617-27. doi: 10.1016/j.repc.2014.01.025.
13. Gómez-Talavera S, Núñez-Gil I, Vivas D, Ruiz-Mateos B, Viana-Tejedor A, Martín-García A, et al. [Acute coronary syndrome in nonagenarians: clinical evolution and validation of the main risk scores]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(1):5-9. doi: 10.1016/j.regg.2013.05.002.
14. Luo J, Yang M, Han L, Jia X, Chen L, Zhao Y. Validity of the GRACE score for 6-month death or reinfarction after presentation with acute myocardial infarction in patients 80 years of age and older. *Coron Artery Dis*. 2013;24(7):537-41. doi: 10.1097/MCA.0000000000000023.
15. Luo JG, Yang M, Han L, Chen LW, Chen X, Gao K, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over. *Australas J Ageing*. 2014;33(4):E1-5. doi: 10.1111/ajag.12044.
16. Costa PM, Vieira JL. Impacto da idade no tratamento da síndrome coronariana aguda em dois hospitais de Porto Alegre [Tese]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2007.
17. Buber J, Goldenberg I, Kimron I, Guetta V. One-year outcome following coronary angiography in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction: real-world data from the Acute Coronary Syndromes Israeli Survey (ACSIS). *Coron Artery Dis*. 2013;24(2):102-9. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835c8f53.
18. Mattos LA, Zago A, Chaves A, Pinto I, Tanajura L, Staico R, et al. Acute myocardial infarction in progressively elderly patients. a comparative analysis of immediate results in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):53-62. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000100006.
19. Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL, et al; Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry Investigators. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006;151(2):352-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.039.



Prevalência de Dislipidemias em Três Regiões na Venezuela: Resultados do Estudo VEMSOLS

Prevalence of Dyslipidemias in Three Regions in Venezuela: The VEMSOLS Study Results

Juan P. González-Rivas,¹ Ramfis Nieto-Martínez,^{2,3} Imperia Brajkovich,⁴ Eunice Ugel,⁵ Alejandro Rísquez⁶

The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies;¹ Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC) and South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education, Miami VA Healthcare System, Miami, FL - USA;² Department of Physiology - School of Medicine - University Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" and Cardio-metabolic Unit 7, Barquisimeto, Venezuela;³ Department of Internal Medicine B - School of Medicine "Luis Razetti" - University Hospital of Caracas - Universidad Central de Venezuela;⁴ Department of Preventive Medicine - School of Medicine - Universidad CentroOccidental "Lisandro Alvarado";⁵ Department of Social and Preventive Medicine - School of Medicine, Universidad Central de Venezuela⁶

Resumo

Fundamento: A prevalência de dislipidemia em várias regiões da Venezuela é desconhecida. A Síndrome Metabólica venezuelana, Obesidade e Estilo de Vida Estudo (VEMSOLS) foram realizados para avaliar os fatores de risco cardiometabólico na Venezuela.

Objetivo: Determinar a prevalência de dislipidemia em cinco populações de três regiões da Venezuela.

Métodos: Durante os anos de 2006 a 2010, 1320 indivíduos com 20 anos ou mais foram selecionados por amostragem aleatória estratificada de vários estágios de todas as famílias em cinco municípios a partir de 3 regiões da Venezuela: Estado Lara (região Oeste), Estado de Mérida (região andina) e Capital Distrito (região Capital). medidas antropométricas e análise bioquímica foram obtidas de cada participante. Dislipidemia foi definida de acordo com as definições NCEP / ATPIII.

Resultados: A idade média foi de $44,8 \pm 0,39$ anos, e 68,5% eram do sexo feminino. A prevalência de lipídios anormalidades relacionadas à síndrome metabólica (HDL-c baixo [58,6%; IC95% 54,9-62,1] e triglicérides elevados [39,7%; 36,1-43,2]) foram as alterações lipídicas mais prevalente, seguida pela dislipidemia aterogênica (25,9%; 22,7-29,1), LDL-C elevado (23,3%; 20,2-26,4), hipercolesterolemia (22,2%; 19,2-25,2), e misturar dislipidemia (8,9%; 6,8-11,0). Dislipidemia foi mais prevalente com o aumento do índice de massa corporal.

Conclusão: As dislipidemias são fatores de risco cardiometabólico prevalentes na Venezuela. Entre elas, uma maior prevalência de baixo HDL é uma condição também consistentemente relatada na América Latina. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):30-35)

Palavras-chave: Dislipidemias / epidemiologia; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Acidente Vascular Cerebral / mortalidade; Obesidade; Síndrome Metabólica.

Abstract

Background: The prevalence of dyslipidemia in multiple regions of Venezuela is unknown. The Venezuelan Metabolic Syndrome, Obesity and Lifestyle Study (VEMSOLS) was undertaken to evaluate cardiometabolic risk factors in Venezuela.

Objective: To determine the prevalence of dyslipidemia in five populations from three regions of Venezuela.

Methods: During the years 2006 to 2010, 1320 subjects aged 20 years or older were selected by multistage stratified random sampling from all households in five municipalities from 3 regions of Venezuela: Lara State (Western region), Merida State (Andean region), and Capital District (Capital region). Anthropometric measurements and biochemical analysis were obtained from each participant. Dyslipidemia was defined according to the NCEP/ATPIII definitions.

Results: Mean age was 44.8 ± 0.39 years and 68.5% were females. The prevalence of lipids abnormalities related to the metabolic syndrome (low HDL-c [58.6%; 95% CI 54.9 – 62.1] and elevated triglycerides [39.7%; 36.1 – 43.2]) were the most prevalent lipid alterations, followed by atherogenic dyslipidemia (25.9%; 22.7 – 29.1), elevated LDL-c (23.3%; 20.2 – 26.4), hypercholesterolemia (22.2%; 19.2 – 25.2), and mix dyslipidemia (8.9%; 6.8 – 11.0). Dyslipidemia was more prevalent with increasing body mass index.

Conclusion: Dyslipidemias are prevalent cardiometabolic risk factors in Venezuela. Among these, a higher prevalence of low HDL is a condition also consistently reported in Latin America. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):30-35)

Keywords: Dyslipidemias / epidemiology; Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Stroke / mortality; Obesity; Metabolic Syndrome.

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

Correspondência: Juan P. González-Rivas •

Av. Miranda. The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies. 3112, Timotes, Mérida

E-mail: juanpgonzalez@hotmail.com, juanpgonzalezr79@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2016, revisado em 15/05/2017, aceito em 06/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170180

Introdução

Na Venezuela, a doença cardiovascular (DCV), representada pela doença cardíaca isquêmica (16,3%) e pelo acidente vascular cerebral (7,7%), foi a principal causa de óbito em 2012.¹ Ambos estão fortemente relacionados a fatores de risco modificáveis. De acordo com os estudos INTERHEART² e INTERSTROKE³, as dislipidemias, avaliadas como níveis elevados de apolipoproteína (razão ApoB/ApoA1), representaram os 49,2% e os 25,9% do risco atribuível ao infarto agudo do miocárdio e ao acidente vascular cerebral, respectivamente. Ensaios clínicos controlados randomizados demonstraram que uma redução no colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) com terapia com estatinas diminui a incidência de ataque cardíaco e AVC isquêmico. Para cada 38,6 mg/dL de LDL-C reduzido, a taxa anual de eventos vasculares maiores diminui para um quinto.⁴

Realizou-se uma compilação de estudos de avaliação da prevalência de dislipidemias na Venezuela.⁵ No entanto, a maioria apresenta amostras pequenas, sendo que apenas duas representam uma cidade ou estado. Em 1.848 adultos da cidade de Barquisimeto, na região ocidental do país, o estudo sobre a Avaliação Múltipla do Fator de Risco Cardiovascular na América Latina (CARMELA)⁶ (colesterol \geq 240 mg/dL) apontou a menor prevalência de hipercolesterolemia (colesterol \geq 240 mg/dL) na América Latina (5,7%).⁶ Em 3.108 adultos do estado de Zulia, Florez et al.⁷ documentaram uma prevalência de dislipidemia aterogênica (altos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade de colesterol [HDL-c]) de 24,1%. Esse número foi maior em homens do que mulheres, e aumentou com a idade. Nenhum estudo na Venezuela incluiu mais de uma região, resultando no Estudo da Síndrome Metabólica Venezuelana, Obesidade e Estilo de Vida (VEMSOLS). Este artigo apresenta os resultados do VEMSOLS, especificamente a prevalência de dislipidemia em cinco populações de três regiões da Venezuela.

Métodos

Desenho e indivíduos

Realizou-se um estudo de observação transversal para determinar a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos em uma amostra sub-nacional da Venezuela. Foram avaliados cinco municípios de três regiões: Palavecino, no estado de Lara (urbano), da região ocidental; Ejido (cidade de Mérida), no estado de Mérida (urbano) e Rangel (área de Páramo), no estado de Mérida (rural), ambos na região dos Andes; Catia La Mar, no estado de Vargas (urbano) e Sucre, no Distrito Capital (urbano), ambos na região da capital. De 2006 a 2010, foram selecionados total de 1.320 indivíduos com idade igual ou maior que 20 anos, vivendo há pelo menos seis meses em suas casas, por uma amostragem aleatória de duas etapas. Avaliaram-se três regiões geográficas diferentes do país: Andes, montanhas ao sul; Ocidental, planícies ao centro; e o Distrito Capital, costa ao norte. Cada região foi estratificada por municípios, e um deles foi selecionado aleatoriamente. Foram necessários um mapa

e um recenseamento de cada local para delimitar as ruas ou quadras, e para selecionar as famílias a visitar em cada município. Após determinar a região a ser pesquisada em cada local, as visitas começaram a partir do número 1 em diante, pulando cada duas casas. Gestantes e participantes incapazes de se levantar e/ou se comunicar verbalmente foram excluídos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento para participação.

Calculou-se o tamanho da amostra para detectar a prevalência de 5,7% de hipercolesterolemia (a condição prevalente mais baixa relatada na Venezuela)⁶, com desvio padrão de 1,55%, resultando em um intervalo de confiança de 95% (IC95%). O número mínimo estimado de indivíduos a serem avaliados foi de 830. No geral, foram avaliados 1.320 indivíduos (89,4% da área urbana e 10,6% da área rural).

Dados clínicos e bioquímicos

Uma equipe de profissionais de saúde avaliou todos os indivíduos em suas casas ou em um centro de saúde próximo, de acordo com o protocolo padronizado. Cada casa foi visitada duas vezes. Na primeira visita, os participantes receberam informações sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento. As informações demográficas e clínicas foram obtidas através de um questionário padronizado. O peso foi medido com o menor número possível de roupas, sem calçados, usando uma balança calibrada. A altura foi medida com uma fita métrica na parede. A circunferência da cintura foi medida com uma fita métrica na crista ilíaca no final da expiração. Também foi calculado o índice de massa corporal (IMC: peso [kg]/altura [m]²).

Na segunda visita, extraíram-se amostras de sangue após 12 horas de jejum durante a noite. Posteriormente, elas foram centrifugadas durante 15 minutos a 3.000 rpm, dentro de 30-40 minutos após a coleta, e transportadas com gelo seco ao laboratório central, onde foram devidamente armazenadas a -40°C até a análise. Coletaram-se os dados dos participantes que estavam ausentes durante a primeira visita. O colesterol total,⁸ triglicerídeos,⁹ LDL-c, e HDL-c¹⁰ foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos padrão.

Categorização de variáveis

A dislipidemia foi definida de acordo com o National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)¹¹, sendo categorizada em seis tipos. Destes, quatro foram dislipidemias isoladas: HDL-c baixo (hiperalfalipoproteinemia): $<$ 40 mg/dL em homens $<$ 50 mg/dL em mulheres; triglicerídeos elevados: \geq 150 mg/dL; hipercolesterolemia (\geq 240 mg/dL do colesterol total); LDL-c elevado \geq 160 mg/dL; e duas foram dislipidemias combinadas: dislipidemia aterogênica (triglicerídeos \geq 150 mg/dL + HDL-c baixo) e dislipidemia mista (triglicerídeos \geq 150 mg/dL + colesterol total \geq 240 mg/dL). Além disso, os indivíduos foram classificados de acordo com o IMC de peso normal (IMC $<$ 25 kg/m²), sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m² e $<$ 30 kg/m²), ou obesos (IMC \geq 30 kg/m²).¹² Estabeleceu-se a obesidade abdominal pela circunferência da cintura \geq 94 cm em homens e \geq 90 cm em mulheres.¹³

Análise estatística

Todos os cálculos foram realizados usando o software SPSS 20 (IBM corp. lançado em 2011. Armonk, Nova York, EUA). Verificou-se que todas as variáveis tinham distribuição normal usando um teste de anormalidade (Kolmogorov-Smirnov). Todas as variáveis foram contínuas e os dados foram apresentados como médios \pm desvio padrão (DP). As diferenças entre os valores médios foram avaliadas com o teste t. Apresentaram-se as proporções de indivíduos com dislipidemia como taxas de prevalência e intervalos de confiança de 95% (IC). Aplicou-se o teste do Qui-quadrado para comparar diferentes frequências por gênero, estado nutricional e obesidade abdominal. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente relevante.

Resultados

Características dos indivíduos

Dois terços dos participantes do estudo eram do sexo feminino. Os homens apresentaram triglicerídeos e circunferência da cintura mais elevados, além de menor HDL-c do que as mulheres (Tabela 1). Idade, IMC, colesterol total e LDL-c foram semelhantes.

Prevalência de dislipidemia

O HDL-c baixo foi a mudança de lipídios mais prevalente em quase sete mulheres, e em cerca de quatro dos dez homens ($p < 0,01$), seguido por triglicerídeos elevados presentes em metade dos homens e em um terço das mulheres ($p < 0,01$). Sua combinação, dislipidemia aterogênica, foi observada em 25,9% dos indivíduos, seguida por níveis elevados de LDL-c e colesterol total (Tabela 2). A dislipidemia mista foi observada em apenas 8,9% dos indivíduos e foi maior entre homens do que mulheres. Encontrou-se uma prevalência crescente de todos os tipos de dislipidemias quando os indivíduos foram classificados de acordo com o IMC e obesidade abdominal (Figura 1 e Figura 2). A prevalência de hipercolesterolemia, LDL-c elevado e dislipidemia mista foi semelhante em indivíduos com sobrepeso e obesidade, mas maior do que a encontrada no grupo de peso normal.

Discussão

Segundo o estudo, a anormalidade lipídica mais prevalente na amostra subnacional de adultos da Venezuela é o HDL-c baixo (58,6%), seguido de triglicerídeos (38,7%), enquanto que a prevalência de hipercolesterolemia (22%) e sua associação com hipertrigliceridemia (8,9%) foram menores. Achados semelhantes foram relatados em estudos anteriores, tanto na Venezuela (estado de Zulia, 65,3% de HDL-c baixo, 32,3% de triglicerídeos elevados),⁷ e no México (48,4% de HDL-c baixo e 42,3% de triglicerídeos elevados).¹⁴ Usando um corte semelhante ao de nosso estudo, observou-se uma prevalência extremamente alta de hipoalfalipoproteinemia na cidade de Valencia (90%)¹⁵ e no município de Junquito (81,1%),¹⁶ na região central da Venezuela. De forma semelhante ao que se observou em homens em nosso estudo (49,5%), os estudos acima mencionados em Valencia e Junquito também relataram alta prevalência de triglicerídeos elevados (51%).^{15,16} A maioria desses resultados é consistente com achados anteriores na região da América Latina. Em uma revisão sistemática da síndrome metabólica na América Latina, a mudança mais frequente foi HDL-c baixo em 62,9% dos indivíduos.¹⁷

Embora a hipercolesterolemia (22,2%) seja significativamente menor em comparação com as alterações mencionadas acima, ela foi superior ao estudo CARMELA (5,7%) em Barquisimeto,⁶ e similar ao observado em Valencia (19,0%).¹⁵ Portanto, a hipercolesterolemia permanece como fator de risco cardiovascular a ser considerado na implementação de medidas de saúde pública na população venezuelana. Outros achados são consistentes com estudos prévios que relatam que a prevalência de dislipidemia aumenta com a adiposidade. Indivíduos com sobrepeso/obesidade^{14,18} e obesidade abdominal¹⁸ apresentam perfis lipídicos mais baixos do que os indivíduos com peso normal. Como em nosso estudo, relatou-se maior número de triglicerídeos elevados em homens,^{14,18} e nenhuma diferença entre indivíduos com sobrepeso e obesidade quando agrupados de acordo com o IMC.¹⁴

Dislipidemias podem ser causadas por fatores genéticos e ambientais (obesidade, tabagismo, baixa atividade física). Em nosso estudo, a prevalência de HDL-c baixo sem outras anormalidades lipídicas foi de 29,2% (15% homens, 35,7% mulheres). Destes, aqueles com baixo HDL-c e peso normal (10,6% total, 5,3% homens e 13,0% mulheres) poderiam

Tabela 1 – Características dos indivíduos

	Homens	Mulheres	Total	Relevância
Participantes (n, %)	412 (31,2)	908 (68,8)	1320 (100)	
Idade (anos)	45,8 \pm 14,8	44,4 \pm 14,0	44,8 \pm 14,3	NS
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,7 \pm 5,0	27,6 \pm 5,3	27,6 \pm 5,2	NS
Circunferência da cintura (cm)	96,6 \pm 13,2	89,8 \pm 12,3	91,9 \pm 13,0	< 0,0001
Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (mg/dL)*	43,2 \pm 10,4	47,2 \pm 10,9	45,9 \pm 10,9	NS
Triglicerídeos (mg/dL)	175,3 \pm 154,7	140,0 \pm 87,3	151,0 \pm 114,3	< 0,0001
Colesterol total (mg/dL)	207,7 \pm 46,5	206,3 \pm 47,6	206,7 \pm 47,2	NS
Lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (mg/dL)	131,0 \pm 43,4	131,4 \pm 43,8	131,3 \pm 43,7	NS

Os dados referem-se à média \pm DP. Diferenças de gênero de acordo com o teste t.

Tabela 2 – Prevalência de dislipidemias por gênero

	Homens 412	Mulheres 908	Total 1320	Relevância
HDL-c baixo (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres)	42,2 (38,6 – 45,8)	66,0 (62,5 – 69,4)	58,6 (54,9 – 62,1)	< 0,0001
Triglicerídeos elevados (≥ 150 mg/dL)	49,5 (45,8 – 53,1)	35,2 (31,7 – 38,7)	39,7 (36,1 – 43,2)	< 0,0001
Hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL)	23,8 (20,7 – 26,8)	21,5 (18,5 – 24,5)	22,2 (19,2 – 25,2)	NS
LDL-c elevado (≥ 160 mg/dL)	22,8 (19,8 – 25,9)	23,5 (20,5 – 26,6)	23,3 (20,2 – 26,4)	NS
Dilipidemia aterogênica (triglicerídeos ≥ 150 mg/dL + HDL-c baixo)	25,2 (22,1 – 28,0)	26,2 (23,0 – 29,4)	25,9 (22,7 – 29,1)	NS
Dislipidemia mista (triglicerídeos ≥ 150 + colesterol ≥ 240 mg/dL)	12,4 (9,9 – 14,7)	7,4 (5,5 – 9,3)	8,9 (6,8 – 11,0)	0,002

Dados em porcentagem (IC95%). Diferenças de gênero de acordo com o teste Qui-quadrado.

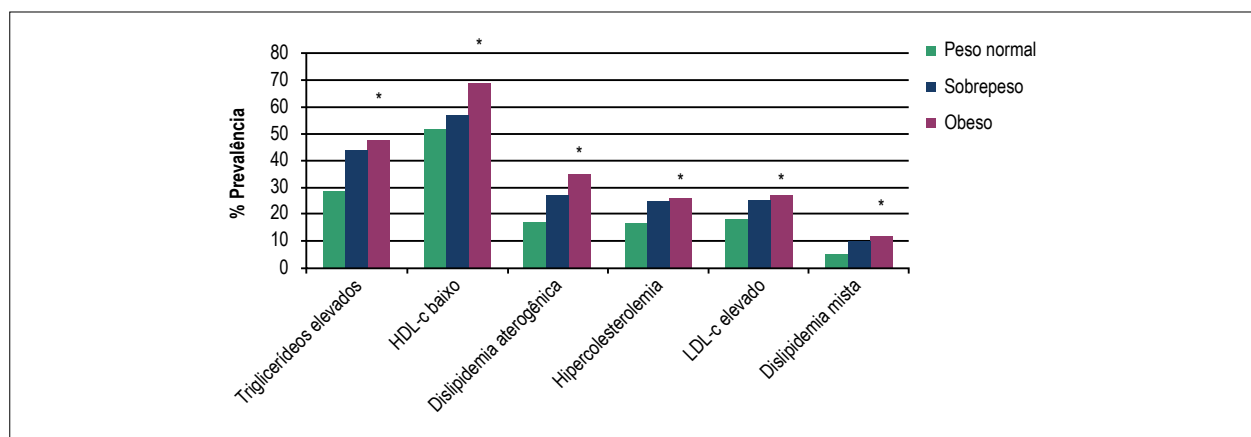


Figura 1 – Prevalência de dislipidemia por estado nutricional.

*Diferença na prevalência de dislipidemia de acordo com o estado nutricional utilizando o Qui-quadrado ($p < 0,01$). Triglicerídeos elevados: 150 mg/dL; HDL-c baixo: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; dilipidemia aterogênica: triglicerídeos = 150 mg/dL + HDL-c baixo; hipercolesterolemia: colesterol total = 240 mg/dL; LDL-c elevado: = 160 mg/dL; dislipidemia mista: triglicerídeos = 150 + colesterol total = 240 mg/dL..

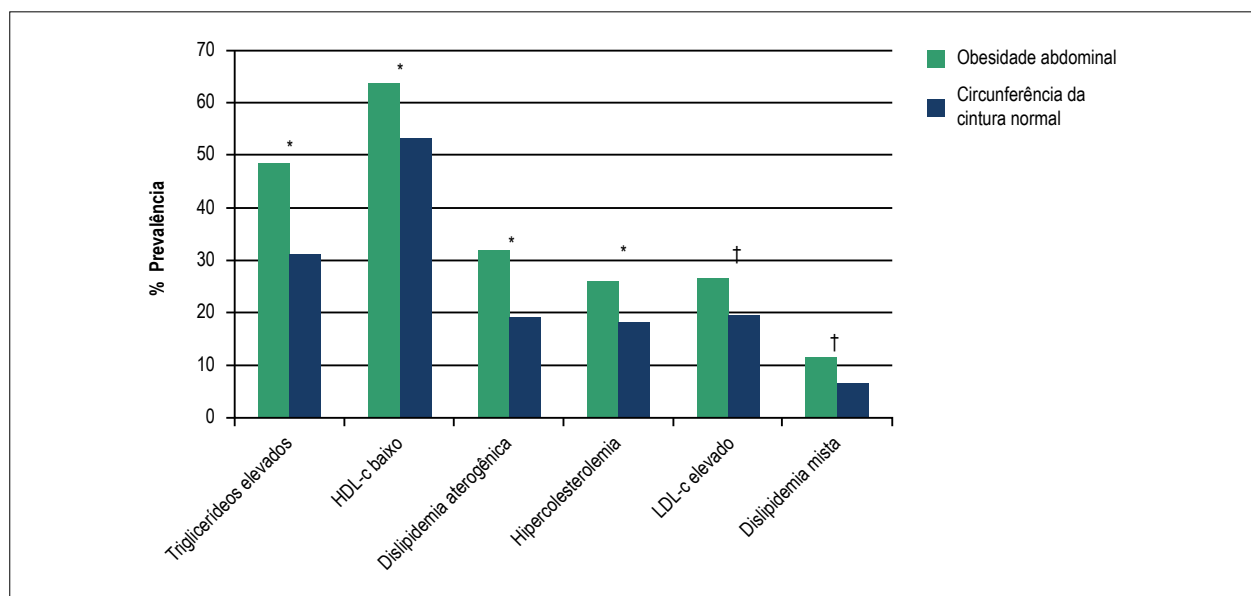


Figura 2 – Prevalência de dislipidemias por obesidade abdominal (circunferência da cintura = 94 cm nos homens e 90 cm nas mulheres).

Diferença significativa da prevalência de dislipidemia entre obesidade abdominal ou circunferência da cintura normal* ($p < 0,001$) † ($p = 0,002$). Triglicerídeos elevados = 150 mg/dL; HDL-c baixo < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; triglicerídeos de dilipidemia aterogênica = 150 mg/dL + HDL-c baixo; hipercolesterolemia = 240 mg/dL; LDL-c elevado = 160 mg/dL; mistura dislipidemia triglicerídeos = 150 + colesterol = 240 mg/dL.

sugerir que a proporção de casos de hipoalfalipoproteinemia poderia estar associada a fatores genéticos. Além disso, parte da prevalência de HDL-c baixo nesta população pode ser explicada por fatores metabólicos (isto é, resistência à insulina), uma condição que produz modificações em mais de uma sub-fração lipídica. De fato, a prevalência de dislipidemia aterogênica (25,9%) em nosso estudo foi significativa e notavelmente similar à relatada por Florez et al.⁷ na região de Zulia (24,1%). A disfunção isquêmica é o padrão mais frequente em indivíduos com síndrome metabólica e resistência à insulina, e ambas as anormalidades compõem a definição de síndrome metabólica. Além disso, os fatores genéticos ou metabólicos e as condições ambientais adversas também são relevantes na Venezuela. Os fatores que envolvem a transição nutricional promoveram padrões inadequados de alimentação e estilo de vida na Venezuela e em outros países latino-americanos, contribuindo claramente para a incidência de doenças não transmissíveis, especialmente as relacionadas a obesidade e diabetes.¹⁹ Uma pesquisa de acompanhamento de consumo e compra de alimentos informou que a ingestão calórica e a seleção de alimentos com qualidade inferior aumentaram na Venezuela.²⁰ Um alto padrão de inatividade física (68%) também foi relatado em dois estudos envolvendo 3.422 adultos.⁵

As estratégias alimentares para reduzir as dislipidemias e outros componentes da síndrome metabólica devem incluir restrição de energia e perda de peso, manipulação de macronutrientes dietéticos e adesão a padrões alimentares e de estilo de vida, como a dieta mediterrânea e dieta/exercício.²¹ Após a avaliação do padrão alimentar e de atividade física da população venezuelana, fez-se uma proposta de adaptações culturais para a dieta mediterrânea com alimentos locais e recomendações de atividade física.^{5,22} Também foram incluídas recomendações específicas para pacientes com dislipidemia nas diretrizes de prática clínica local.²³

Ademais, observam-se algumas limitações no presente estudo. A amostra não representou toda a população do país; apenas três das oito regiões da Venezuela foram incluídas. Além disso, no VEMSOLS, o padrão alimentar e a atividade física não foram investigados. O ponto de corte para HDL e triglicerídeos baixos foi estabelecido pela definição da síndrome metabólica, que pode limitar a comparação com outros estudos usando um nível inferior a 35¹⁴ ou 40¹⁸ mg/dL para definir hipoalfalipoproteinemia. No entanto, apesar dessas limitações, este estudo é o primeiro relatório de dislipidemias em mais de uma região da Venezuela. Uma pesquisa nacional está em curso no país,

com conclusão prevista para 2017 (Estudo Venezuelano de Saúde Cardiometabólica, estudo EVESCAM).

Conclusões

Este é o primeiro estudo que apresenta a prevalência de dislipidemia em mais de uma região da Venezuela. Os resultados observados são consistentes com outros estudos latino-americanos, relatando HDL-c baixo como a alteração lipídica mais frequente na região. Além disso, observou-se alto nível de hipercolesterolemia. Ambas as condições podem estar relacionadas a DCV, o que configura um grande problema de saúde pública na região. Uma sugestão resultante de nossos achados é monitorar um perfil lipídico completo durante exames médicos, pois em alguns países latino-americanos é comum verificar somente o colesterol total. Os fatores desencadeantes dessas mudanças devem ser determinados em estudos futuros. A implementação de estratégias focadas em nutrição adequada, mais atividade física e que evitem ganho de peso é fundamental.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: González-Rivas JP, Nieto-Martínez R, Brajkovich I, Rísquez A; Análise e interpretação dos dados: González-Rivas JP, Nieto-Martínez R, Ugel E; Análise estatística: González-Rivas JP, Ugel E; Obtenção de financiamento: Nieto-Martínez R; Redação do manuscrito: González-Rivas JP, Nieto-Martínez R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: González-Rivas JP, Nieto-Martínez R, Brajkovich I, Ugel E, Rísquez A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Global Health Observatory Data Repository country views. Venezuela (Bolivarian Republic of) statistics summary (2002 - present) [Internet]. [Accessed in 2015 Aug 6]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-VEN?lang=en>
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

5. Nieto-Martínez R, Hamdy O, Marante D, Marulanda MI, Marchetti A, Hegazi RA, et al. Transcultural diabetes nutrition algorithm (tDNA): Venezuelan application. *Nutrients*. 2014;6(4):1333-63. doi: 10.3390/nu6041333.
6. Schargrödsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Aycaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121(1):58-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.038.
7. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):63-77. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.018.
8. Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Z Klin Chem Klin Biochem*. 1974;12(5):226. PMID: 4440114.
9. Wahlefeld A, Hu B. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press Inc; 1974.
10. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem*. 1995;41(5):717-23. PMID: 7729051.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. PMID: 12485966.
12. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:S1S-209S. PMID: 9813653. Erratum in: *Obes Res* 1998;6(6):464.
13. Aschner P, Buendia R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):243-7. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.002.
14. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res*. 2001;42(8):1298-307. PMID: 11483632.
15. Ruiz-Fernández N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. [Cardiometabolic factors in a community located at Valencia city, Venezuela]. *Rev Salud Pública*. 2009;11(3):383-94. PMID: 20027511.
16. De Oliveria L, García E, Torres J, Rivas A. Prevalencia de Síndrome Metabólico en el Sector Olivett: El Junquito. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2006;4(3):16-42.
17. Marquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernandez Ballart JD, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011 Oct;14(10):1702-13. doi: 10.1017/S1368980010003320.
18. Barquera S, Flores M, Olaiz-Fernández G, Monterrubio E, Villalpando S, González C, et al. Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Publica de Mexico*. 2007;49(Suppl 3):S338-47. doi://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342007000900005.
19. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev*. 2008;9 Suppl 1:48-52. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00438.x.
20. Instituto Nacional de Estadística. (INE). Venezuela (Bolivarian Republic of) Follow up survey of food consumption from 2003 to 2010 [Internet]. [Accessed on 2012 Sep 12]. Available from: http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&view=category&id=114&Itemid=
21. Andersen CJ, Fernandez ML. Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):241-54. doi: 10.1007/s11154-013-9251-y.
22. Nieto-Martínez R. Recomendaciones nutricionales para la población venezolana. *Medicina Interna (Caracas)*. 2015;31(3):134-6.
23. Nieto-Martínez R, Duran M, Rodríguez-Plaza L. Tratamiento no farmacológico del paciente con Dislipidemia. Recomendaciones nutricionales. *Tabaquismo. Actividad física. Avances Cardiol*. 2014;34(Suppl 2):S44-S57.



Atividade Física no Tempo Livre, porém não Atividade Física no Deslocamento, está Associada com Risco Cardiovascular em Participantes do ELSA-Brasil

Leisure-Time Physical Activity, but not Commuting Physical Activity, is Associated with Cardiovascular Risk among ELSA-Brasil Participants

Francisco José Gondim Pitanga,¹ Sheila M.A. Matos,¹ Maria da Conceição Almeida,² Sandhi Maria Barreto,³ Estela M. L. Aquino¹

Universidade Federal da Bahia (UFBA);¹ Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ),² Salvador, BA; Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),³ Belo Horizonte, MG, Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar dos relatos na literatura de que tanto a atividade física no tempo livre (AFTL) quanto a atividade física no deslocamento (AFDESL) promovem benefícios à saúde, estudos comparando a associação desses domínios da atividade física com escores de risco cardiovascular são escassos.

Objetivo: Verificar a associação entre AFTL e AFDESL com escores de risco cardiovascular na coorte Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos: Estudo transversal com dados da linha de base de 13.721 participantes de ambos os sexos, com idades entre 35 e 74 anos, livres de doenças cardiovasculares, do ELSA-Brasil. A atividade física foi mensurada por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Foram utilizados cinco escores de risco cardiovascular: escore de Framingham — doença coronariana (colesterol); escore de Framingham — doença coronariana (lipoproteína de baixa densidade — LDL-C); escore de Framingham — doença cardiovascular (colesterol); escore de Framingham — doença cardiovascular (índice de massa corpórea — IMC); e equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica. As associações ajustadas por variáveis de confundimento foram analisadas por meio de regressão logística. Utilizou-se intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Resultados: Com quase todos os escores de risco cardiovascular analisados, a AFTL apresenta-se inversamente associada, enquanto a AFDESL não demonstra associação estatisticamente significativa com nenhum deles. Observou-se, ainda, a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e escores de risco cardiovascular principalmente em homens.

Conclusões: A AFTL, porém não a AFDESL, apresenta associação com os escores de risco cardiovascular analisados. A maior quantidade de atividade física (duração e intensidade) está associada de forma mais significativa, principalmente em homens, aos escores de risco cardiovascular em participantes da coorte ELSA-Brasil. (*Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(1):36-43)

Palavras-chave: Exercício; Técnicas de Exercício de Movimento; Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares / prevenção & controle; Epidemiologia.

Abstract

Background: Despite reports in the literature that both leisure-time physical activity (LTPA) and commuting physical activity (CPA) can promote health benefits, the literature lacks studies comparing the associations of these domains of physical activity with cardiovascular risk scores.

Objective: To investigate the association between LTPA and CPA with different cardiovascular risk scores in the cohort of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).

Methods: Cross-sectional study with data from 13,721 participants of both genders, aged 35-74 years, free of cardiovascular disease, from ELSA Brazil. Physical activity was measured using the *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Five cardiovascular risk scores were used: Framingham score — coronary heart disease (cholesterol); Framingham score — coronary heart disease (LDL-C); Framingham score — cardiovascular disease (cholesterol); Framingham score — cardiovascular disease (body mass index, BMI); and pooled cohort equations for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Associations adjusted for confounding variables between physical activity and different cardiovascular risk scores were analyzed by logistic regression. Confidence interval of 95% (95%CI) was considered.

Results: LTPA is inversely associated with almost all cardiovascular risk scores analyzed, while CPA shows no statistically significant association with any of them. Dose-response effect in association between LTPA and cardiovascular risk scores was also found, especially in men.

Conclusions: LTPA was shown to be associated with the cardiovascular risk scores analyzed, but CPA not. The amount of physical activity (duration and intensity) was more significantly associated with cardiovascular risk scores in ELSA-Brasil. (*Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(1):36-43)

Keywords: Exercise; Exercise Movement Techniques; Risk Factors; Cardiovascular Diseases / prevention & control; Epidemiology.

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

Correspondência: Francisco José Gondim Pitanga •

Rua Artur Gomes de Carvalho, 537, apto. 303. CEP 4000-000, Pituba, Salvador, BA – Brasil

E-mail: pitanga@lognet.com.br

Artigo recebido em 24/11/2016, revisado em 01/06/2017, aceito em 04/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170178

Introdução

A atividade física (AF) está inversamente associada com mortalidade por todas as causas e principalmente com mortalidade cardiovascular.^{1,2} Além disso, diversos estudos comprovam que a AF, sobretudo quando analisada no domínio do tempo livre, apresenta efeito de proteção contra doenças crônicas e fatores de risco cardiovascular, incluindo diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial e marcadores inflamatórios.³⁻⁷

Os escores de risco cardiovascular são algoritmos propostos com o objetivo de estratificar o risco coronariano e/ou cardiovascular para estimar a probabilidade do desenvolvimento desses agravos no período de 10 anos após o cálculo em determinado grupo populacional. O primeiro a ser desenvolvido, com foco no risco de doença arterial coronariana, foi apresentado por Wilson et al.,⁸ tendo como base a coorte de Framingham. Posteriormente, D'Agostino et al.,⁹ desenvolveram ferramenta de avaliação que permitiria identificar candidatos de alto risco para todos e quaisquer eventos ateroscleróticos iniciais dentro de 10 anos subsequentes à aplicação do teste (doença arterial coronariana, doenças cerebrovasculares, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca) usando medidas prontamente disponíveis na prática clínica. Mais recentemente, o *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Heart Association* (AHA)¹⁰ sugeriram novas equações agrupadas para estimativa de risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas (em 10 anos), definidas como a primeira ocorrência de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral fatal e não fatal.

Apesar dos relatos na literatura de que tanto a atividade física no tempo livre (AFTL)^{11,12} quanto a atividade física no deslocamento (AFDESL)¹³ podem promover benefícios à saúde, estudos que analisam e comparam a associação desses domínios da AF com os escores de risco cardiovascular são escassos.¹⁴ Os principais mecanismos que podem explicar as associações encontradas entre AF e os escores de risco cardiovascular podem ser atribuídos às alterações favoráveis provocadas pela AF nos níveis pressóricos, perfil lipídico e níveis glicêmicos.¹⁵⁻¹⁷

O estabelecimento de relação quantitativa entre AFTL e/ou AFDESL com os escores de risco cardiovascular pode ajudar os gestores em saúde pública no sentido de que as mensagens de incentivo à prática de AF possam ser mais bem divulgadas na sociedade.

O objetivo do estudo foi verificar a associação entre AFTL e/ou AFDESL com diferentes escores de risco cardiovascular na coorte Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Métodos

População e amostra

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte de 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados de ambos os sexos, com idades entre 35 e 74 anos, de seis instituições de ensino e pesquisa, localizadas nas cidades de Salvador, Vitória, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre, cujos detalhes metodológicos foram descritos previamente.^{18,19} Para o presente

estudo, foram selecionados todos os participantes da linha de base (2008–2010) que responderam aos questionários sobre AF e com as informações necessárias para os cálculos dos escores de risco cardiovascular. Após a exclusão dos participantes que reportaram infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca, a amostra ficou constituída de 13.721 participantes (45,3% homens e 54,7% mulheres).

O ELSA-Brasil foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e também em todos os Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros de investigação envolvidos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados.

Produção de dados

Os dados foram coletados por uma equipe de entrevistadores e aferidores treinados e certificados por um comitê de controle de qualidade,¹⁹ capacitados a executar o protocolo do estudo em qualquer Centro de Investigação ELSA-Brasil. Realizaram-se entrevistas face a face com questionários padronizados e validados.

Avaliação da atividade física

Para identificação e quantificação da AF, foi utilizado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), que é constituído de questões relativas à frequência e à duração de atividades físicas (caminhada moderada e vigorosa) desenvolvidas no trabalho, no deslocamento, nas atividades domésticas e no tempo livre.²⁰ No ELSA-Brasil apenas os domínios do tempo livre e do deslocamento foram avaliados. A AF foi mensurada em minutos/semana por meio da multiplicação da frequência semanal pela duração de cada uma das atividades realizadas.

Para efeito deste estudo, os participantes foram classificados quanto à prática da AF no tempo livre como:

- sedentário/a (< 10 min/semana de qualquer AF);
- pouco ativo/a (≥ 10 min a < 150 min/semana de caminhada/ AF moderada e/ou de 10 min a < 60 min/semana de AF vigorosa e/ou de 10 min a < 150 min/semana de qualquer combinação de caminhada, AF moderada e vigorosa);
- fisicamente ativo/a (≥ 150 min/semana de caminhada/ AF moderada e/ou ≥ 60 min/semana de AF vigorosa e/ou ≥ 150 min/semana de qualquer combinação de caminhada, AF moderada e vigorosa);
- muito ativo/a (≥ 150 min/semana de AF vigorosa, ou ≥ 60 min/semana de AF vigorosa mais 150 min/semana de qualquer combinação entre caminhada e AF moderada).

Para as análises dicotomizadas, foram considerados como insuficientemente ativos aqueles classificados como sedentários e pouco ativos, e como ativos aqueles classificados como fisicamente ativos e muito ativos.

A AF no deslocamento foi categorizada como: insuficientemente ativo (< 150 min/semana em AF de caminhada e/ou bicicleta); e fisicamente ativo (≥ 150 min/semana em AF de caminhada e/ou bicicleta).

Avaliação do risco cardiovascular

Utilizaram-se cinco escores de risco cardiovascular. Os dois primeiros foram propostos por Wilson et al.,⁸ e tiveram como objetivo estimar o risco de doença arterial coronariana. As variáveis usadas foram: idade, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica, lipoproteína de alta densidade (HDL-C), diabetes, tabagismo e colesterol total no primeiro; e idade, PA sistólica e diastólica, HDL-C, diabetes, tabagismo e lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no segundo. O terceiro e quarto escores, propostos por D'Agostino et al.,⁹ tiveram como objetivo identificar candidatos de alto risco para todos e quaisquer eventos ateroscleróticos iniciais (doença arterial coronariana, doenças cerebrovasculares, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca). As variáveis usadas foram: idade, PA sistólica e diastólica tratada e não tratada, HDL-C, índice de massa corpórea (IMC), diabetes, tabagismo e colesterol total no terceiro; e idade, PA sistólica e diastólica tratada e não tratada, HDL-C, IMC, diabetes, tabagismo e IMC no quarto. O quinto escore, indicado pelo ACC e pela AHA,¹⁰ objetivou fazer a estimativa de risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas. As variáveis usadas foram: idade, PA sistólica com e sem tratamento, colesterol total, HDL-C, tabagismo e diabetes. Todos os escores de risco cardiovascular foram calculados para os participantes do ELSA-Brasil, e o esquema de pontuação detalhado foi previamente relatado.⁸⁻¹⁰ Os participantes com escores $\geq 20\%$ foram considerados de alto risco para futuros eventos cardiovasculares.²¹

Avaliação das covariáveis

A PA foi obtida utilizando-se um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM-705CPINT) após 5 min de repouso com o sujeito em posição sentada numa sala silenciosa e com temperatura controlada (20–24°C). Foram feitas três medições a intervalos de 1 min entre cada uma delas. A média das duas últimas medidas de PA foi calculada e utilizada para nossas análises.

Diabetes foi definido com base em informações autorreferidas e medições laboratoriais. Considerou-se que o participante tinha diagnóstico prévio de diabetes se ele/ela tivesse sido previamente informado por um médico que tinha diabetes ou se tinha usado medicação para diabetes nas duas últimas semanas. Os participantes sem diabetes previamente diagnosticada foram classificados como tendo diabetes se o nível de glicose plasmática em jejum foi $\geq 7,0$ mmol/L, glicemia pós-carga de 2 h foi $\geq 11,1$ mmol/L, ou hemoglobina glicada (HbA1c) foi $\geq 6,5\%$.^{22,23} O participante foi classificado como hipertenso se a pressão arterial sistólica (PAS) fosse ≥ 140 mmHg, a pressão arterial diastólica (PAD) fosse ≥ 90 mmHg ou tivesse tomado algum medicamento para tratar a hipertensão nas duas últimas semanas.

O colesterol total e o HDL-C foram determinados pelo método colorimétrico enzimático. O LDL-C foi calculado pela equação de Friedewald.

A obesidade foi identificada por meio do IMC aplicando-se a equação $IMC = \text{peso (kg)/altura(m)}^2$ e adotando-se o seguinte ponto de corte: obesidade = 0 se $IMC < 30,0$ e obesidade = 1 se $IMC \geq 30,0$.

Procedimentos de análise dos dados

As medidas descritivas (proporções) foram calculadas para todas as variáveis categorizadas. Todas as análises foram estratificadas por sexo *a priori*. As diferenças entre homens e mulheres quanto às variáveis analisadas no estudo foram identificadas por meio do teste de qui-quadrado. As associações entre as variáveis dependentes (diferentes escores de risco cardiovascular) e as variáveis independentes (AFTL e AFDESL) foram analisadas por meio de regressão logística. Consideraram-se como potenciais confundidoras as seguintes variáveis: idade, obesidade, renda familiar, escolaridade e situação funcional. Foram selecionadas para modelagem as variáveis que na etapa bivariada apresentaram na avaliação simultânea (matriz tetracórica) coeficiente de correlação $\rho < 0,60$ e $p \leq 0,05$.

A análise para confundimento foi feita comparando a *odds ratio* (OR) da associação bruta com aquela da associação ajustada para os possíveis confundidores. O parâmetro usado para identificar a diferença entre as associações foi de 10%. Então a análise de regressão logística foi realizada, iniciando-se pelo modelo completo e retirando-se cada uma das variáveis possíveis confundidoras que causaram alteração igual ou superior a 10% na associação entre AFTL e AFDESL e os diferentes escores de risco cardiovascular.²⁴ No processo de modelagem não foram identificadas variáveis modificadoras de efeito, e as variáveis idade, obesidade e escolaridade foram identificadas como confundidoras em homens, enquanto entre as mulheres apenas idade e escolaridade foram identificadas com confundidoras. Portanto, o melhor modelo para analisar a associação entre AFTL e AFDESL com os diferentes escores de risco cardiovascular foi o ajustado por idade, obesidade e escolaridade em homens e o modelo ajustado por idade e escolaridade em mulheres.

Foi também analisado o efeito dose-resposta na associação entre AFTL e escores de risco cardiovascular. Para essa análise, criaram-se variáveis *dummies* para comparação entre o grupo de referência (sedentários) e cada um dos outros estratos da variável AF (pouco ativos, ativos, muito ativos). Foi utilizado o teste de Mantel Haenszel para avaliar a homogeneidade dos valores do OR entre os estratos de cada variável com nível de significância de 0,05. O intervalo de confiança foi estabelecido em 95% (IC95%). Empregou-se o programa estatístico Stata versão 12.0.

Resultados

Foram incluídos na análise 6.222 homens (45,3%) e 7.499 mulheres (54,7%). As características da amostra estão apresentadas na Tabela 1. Os primeiros têm maior renda familiar, são mais ativos no tempo livre e no deslocamento e apresentam maiores valores nos escores de risco cardiovascular analisados, enquanto elas são mais escolarizadas e mais obesas. Constata-se ainda maior percentual de mulheres aposentadas, além de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres com relação a idade.

A associação entre AFTL e AFDESL e os diferentes escores de risco cardiovascular em indivíduos dos sexos masculino e feminino é apresentada nas Tabelas 2 e 3. Com quase todos os

Tabela 1 – Características da amostra na linha de base. The Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010

	Homens (n = 6.222)	Mulheres (n = 7.499)	p
Idade (anos) - n (%)			
34-50	3.112 (49,3)	3.675 (48,3)	
51-60	1.941 (30,7)	2.437 (32,0)	
> 60	1.261 (20,0)	1.500 (19,7)	0,27
Renda familiar (salário mínimo) - n (%)			
Até 2	72 (1,1)	101 (1,3)	
De 2 até 8	2.496 (39,7)	2.968 (39,2)	
De 8 até 18	2.100 (33,4)	2.927 (38,6)	
Acima de 18	1.619 (25,8)	1.582 (20,9)	0,00
Escolaridade - n (%)			
Fundamental incompleto	489 (7,7)	265 (3,5)	
Fundamental completo	515 (8,2)	388 (5,1)	
Médio completo	2.116 (33,5)	2.723 (35,7)	
Superior completo/ Pós-graduação	3.194 (50,6)	4.236 (55,7)	0,00
Situação funcional - n (%)			
Aposentado	879 (13,9)	1.615 (21,2)	
Ativo	5.431 (86,1)	5.991 (78,8)	0,00
Obesidade - n (%)			
IMC < 30 kg/m ²	4.985 (78,9)	5.755 (75,6)	
IMC ≥ 30 kg/m ²	1.329 (21,1)	1.857 (24,4)	0,00
Atividade física no deslocamento – n (%)			
Insuficientemente Ativo	3.955 (63,6)	5.081 (67,7)	
Ativo	2.267 (36,4)	2.418 (32,3)	0,00
Atividade física no tempo livre - n (%)			
Sedentário	2.308 (37,1)	3.572 (47,6)	
Insuficientemente Ativo	1.166 (18,7)	1.366 (18,2)	
Ativo	1.562 (25,1)	1.690 (22,6)	
Muito Ativo	1.186 (19,1)	871 (11,6)	0,00
Escores de risco cardiovascular			
Escore de Framingham - Doença Coronariana (Colesterol) - n (%)			
Escore < 20%	5.481 (86,8)	7.484 (98,3)	
Escore ≥ 20%	833 (13,2)	128 (1,7)	0,00
Escore de Framingham - Doença Coronariana (LDL-C) - n (%)			
Escore < 20%	5.792 (91,7)	7.435 (97,7)	
Escore ≥ 20%	522 (8,3)	177 (2,3)	0,00
Escore de Framingham - Doença Cardiovascular (Colesterol) - n (%)			
Escore < 20%	4.742 (75,3)	7.194 (94,6)	
Escore ≥ 20%	1.554 (24,7)	408 (5,4)	0,00
Escore de Framingham - Doença Cardiovascular (IMC) - n (%)			
Escore < 20%	4.355 (69,2)	6.997 (92,1)	
Escore ≥ 20%	1.938 (30,8)	603 (7,9)	0,00
Equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular			
aterosclerótica Escore < 20%	5.480 (88,3)	7.304 (97,1)	
Escore ≥ 20%	728 (11,7)	219 (2,9)	0,00

Valores para homens e mulheres foram comparados por meio do teste qui-quadrado. IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2 – Associação entre atividade física no tempo livre e no deslocamento e escores de risco cardiovascular em homens: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2008–2010

Escores de risco cardiovascular	Atividade física no tempo livre (n = 6.222)	Atividade física no deslocamento (n = 6.222)
Escore de Framingham — doença coronariana (colesterol)*	0,72 (0,60–0,85)	0,99 (0,84–1,19)
Escore de Framingham — doença coronariana (LDL-C)*	0,72 (0,58–0,88)	1,04 (0,84–1,28)
Escore de Framingham — doença cardiovascular (colesterol)*	0,76 (0,65–0,88)	0,97 (0,83–1,17)
Escore de Framingham — doença cardiovascular (IMC)#	0,68 (0,59–0,79)	0,96 (0,83–1,11)
Equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica*	0,78 (0,65–0,95)	0,95 (0,79–1,15)

IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade. *Ajustado por idade, obesidade e escolaridade; #ajustado por idade e escolaridade.

Tabela 3 – Associação entre atividade física no tempo livre e no deslocamento e escores de risco cardiovascular em mulheres: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2008–2010

Escores de risco cardiovascular	Atividade física no tempo livre (n = 7.499)	Atividade física no deslocamento (n = 7.499)
Escore de Framingham — doença coronariana (colesterol)*	0,64 (0,42–0,97)	1,26 (0,87–1,82)
Escore de Framingham — doença coronariana (LDL-C)*	0,60 (0,42–0,86)	1,14 (0,83–1,58)
Escore de Framingham — doença cardiovascular (Colesterol)*	0,63 (0,50–0,81)	1,13 (0,90–1,41)
Escore de Framingham — doença cardiovascular (IMC)*	0,78 (0,64–0,96)	1,02 (0,84–1,24)
Equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica*	0,85 (0,63–1,16)	0,98 (0,73–1,32)

IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade. *Ajustado por idade e escolaridade.

escores de risco cardiovascular analisados, a AFTL apresenta-se inversamente associada, enquanto a AFDESL não se associa de modo estatisticamente significativa com nenhum deles. Nas Tabelas 4 e 5 podemos observar a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e escores de risco cardiovascular principalmente em homens.

Discussão

O estudo analisou a associação entre AFTL e AFDESL com os diferentes escores de risco cardiovascular. A AFTL, porém não a AFDESL, apresentou associação inversa com os escores de risco analisados. Esses resultados, principalmente com relação à AFTL, foram similares àqueles encontrados em 41.053 finlandeses quando foi observado que níveis moderados ou altos de atividade física no tempo livre entre homens e mulheres, e, caminhadas diárias ou de bicicleta para o trabalho apenas entre as mulheres estavam associadas a risco reduzido para eventos coronarianos.¹⁴

Em outro estudo, quando foram analisados comportamentos saudáveis, entre eles a AF mensurada por acelerometria, observou-se associação inversa com efeito dose-resposta entre os comportamentos saudáveis positivos e o risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas.²⁵ No nosso trabalho, também constatamos a existência de efeito dose-resposta na associação entre AFTL e escores de risco cardiovascular principalmente em indivíduos do sexo masculino. Ou seja, quanto mais AF, menor o risco de eventos cardiovasculares.

O efeito dose-resposta verificado no presente estudo vem sendo reportado já há bastante tempo. Kohl,⁵ evidenciou, por meio de vasta revisão de literatura, em diferentes estudos longitudinais, a existência de associação inversa na forma dose-resposta entre AF e doenças cardiovasculares, sobretudo doença arterial coronariana. É importante ressaltar que, na classificação adotada neste trabalho, a quantidade de AFTL foi calculada com base tanto na duração quanto na intensidade da AF. Em outros estudos do nosso grupo de pesquisa,^{11,12} nos quais a AF foi classificada considerando-se apenas a intensidade, foi possível averiguar que somente a AF moderada se apresentou como discriminadora da ausência de hipertensão e diabetes. Assim, pode-se supor que o aumento da quantidade de atividade física para proporcionar maiores benefícios à saúde deve ser sugerido, levando-se em conta tanto a sua intensidade quanto a sua duração.

Os resultados encontrados na associação entre AFTL e os escores de risco cardiovascular são esperados considerando-se que as principais variáveis que compõem esses escores apresentam isoladamente associação com AFTL. Vários estudos salientam que a AFTL está inversamente associada com níveis elevados de PA,^{7,12} diabetes,^{11,26} alterações lipídicas²⁷ e risco de doença arterial coronariana.²⁸ Ainda de acordo com nossos resultados, as associações demonstradas em estudos prévios mostram-se de forma mais consistente em homens do que em mulheres.^{28,29}

Com relação à AFDESL, não foi possível demonstrar associações com os escores de risco cardiovascular, embora estudos prévios tenham encontrado relação entre AFDESL

Tabela 4 – Efeito dose-resposta na associação entre atividade física no tempo livre e escores de risco cardiovascular em homens: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2008–2010

Atividade física no tempo livre*	Escore de Framingham — doença coronariana (colesterol)*	Escore de Framingham — doença coronariana (LDL-C)*	Escore de Framingham — doença cardiovascular (colesterol)*	Escore de Framingham — doença cardiovascular (IMC)#	Equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica*
Sedentário	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Pouco ativo	0,86 (0,68–1,08)	1,02 (0,78–1,34)	1,08 (0,87–1,33)	0,99 (0,81–1,20)	1,03 (0,80–1,32)
Ativo	0,81 (0,65–0,99)	0,79 (0,61–1,03)	0,91 (0,75–1,10)	0,85 (0,71–1,02)	0,87 (0,68–1,10)
Muito ativo	0,43 (0,32–0,58)	0,52 (0,37–0,74)	0,55 (0,43–0,69)	0,47 (0,38–0,59)	0,62 (0,46–0,84)

IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade. *Ajustado por idade, obesidade e escolaridade; #ajustado por idade e escolaridade.

Tabela 5 – Efeito dose-resposta na associação entre atividade física no tempo livre e escores de risco cardiovascular em mulheres: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2008–2010

Atividade física no tempo livre*	Escore de Framingham — doença coronariana (colesterol)	Escore de Framingham — doença coronariana (LDL-C)	Escore de Framingham — doença cardiovascular (colesterol)	Escore de Framingham — doença cardiovascular (IMC)	Equações de coorte agrupadas para doença cardiovascular aterosclerótica
Sedentário	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Pouco ativo	1,20 (0,76–1,91)	1,04 (0,69–1,56)	1,07 (0,80–1,43)	0,92 (0,71–1,19)	1,17 (0,80–1,72)
Ativo	0,71 (0,43–1,16)	0,61 (0,40–0,94)	0,70 (0,52–0,93)	0,88 (0,64–1,03)	1,01 (0,72–1,44)
Muito ativo	0,63 (0,29–1,37)	0,64 (0,34–1,20)	0,52 (0,32–0,83)	0,67 (0,46–0,95)	0,66 (0,37–1,23)

IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade. *Ajustado por idade e escolaridade.

e diabetes, bem como com mortalidade cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo 2. Importante ressaltar que essas associações, no caso da mortalidade cardiovascular, perderam a significância após ajustes adicionais para AFTL e AF ocupacional.^{30,31} Esses achados, provavelmente, refletem o fato de que o instrumento utilizado no nosso estudo para avaliar AF, o IPAQ, não distingue a intensidade do deslocamento, quer seja a pé, quer seja de bicicleta. Assim, se o deslocamento for feito de forma lenta, talvez os benefícios para a saúde não ocorram de modo significativo.

Nesse sentido, em recente publicação com dados do ELSA-Brasil foi observado que a associação entre AFDES e hipertensão arterial foi positiva em mulheres e sem significância estatística entre homens, enquanto a associação entre AFTL e hipertensão arterial foi inversa em ambos os sexos.³² Resultados de dados também do ELSA-Brasil e ainda não publicados sugerem que o deslocamento ativo, mais frequente nos estratos sociais menos privilegiados, em vez de refletir a adoção de um hábito saudável, provavelmente decorre de desigualdades na mobilidade urbana em cidades brasileiras.

Os mecanismos pelos quais a AF reduz os níveis de PA, glicemia e perfil lipídico permanecem especulativos. Recente publicação enfatizou a necessidade de novos estudos para melhor compreensão dos aspectos celulares e moleculares envolvidos nos principais benefícios para a saúde induzidos pela AF.³³ Quanto à PA, conforme o *American College of Sports Medicine (ACSM)*,¹⁵ as principais evidências apontam: a) diminuição dos níveis de

insulina, com conseqüente redução da retenção do sódio renal e tônus simpático basal; b) redução dos níveis das catecolaminas; c) liberação, pela musculatura esquelética, de substâncias vasodilatadoras na circulação.

Com relação ao perfil lipídico, existem poucas informações a respeito dos mecanismos responsáveis pela redução nos níveis de LDL-C e de dosagem da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C). Entretanto, a principal razão para a elevação do HDL-C é a maior ação da lipoproteína lipase (LPL) em resposta ao exercício físico: a LPL acelera a decomposição do VLDL-C, removendo os triglicerídeos da corrente sanguínea para os músculos; isso resulta numa transferência de colesterol e outras substâncias para o HDL-C aumentando, conseqüentemente, a concentração deste.¹⁶ No que diz respeito aos níveis glicêmicos, a AF parece desempenhar importante papel na redução dos níveis de glicose sanguínea, porque promove proliferação de capilares, aumentando a atividade da LPL no músculo — o que, por sua vez aumenta a sensibilidade à insulina. Além disso, maiores níveis de prática de AF podem aumentar o número de fibras musculares oxidativas, mais sensíveis à insulina, promovendo assim redução na glicemia.¹⁷

Como ponto forte do estudo, ressalta-se que a amostra se constitui de uma coorte de voluntários de servidores públicos que, apesar de não ser representativa da população de modo geral, apresenta um número expressivo de participantes de seis capitais brasileiras. Outro ponto forte refere-se ao fato de terem sido calculados os valores de diferentes escores de risco cardiovascular, o que permitiu a análise da associação destes tanto com a AFTL quanto com a AFDES.

Uma possível limitação do estudo (viés de memória) pode ser atribuída à informação sobre AF que foi obtida por meio de questionários, o qual no entanto é um instrumento largamente utilizado em estudos nacionais e internacionais. É importante dizer que o ELSA-Brasil é um estudo longitudinal e está prevista a incorporação de medida mais objetiva, a acelerometria, o que poderá aumentar a validade das informações sobre AF.

Conclusões

A AFTL, porém não a AFDESL, apresenta associação com os escores de risco cardiovascular analisados. A maior quantidade de AFTL (duração e intensidade) está associada de forma mais significativa aos escores de risco cardiovascular em participantes da coorte (ELSA-Brasil).

Os resultados do estudo podem trazer importantes contribuições para a saúde pública, na medida em que o gerenciamento das políticas públicas de promoção da AF pode ser balizado pelo conhecimento do tipo de AF que mais benefícios à saúde pode provocar. A informação de que a AFTL, porém não a AFDESL, aponta associação com o risco cardiovascular deve ser levada aos gestores de saúde pública para que ações de incentivo à prática de AF, principalmente nos momentos de lazer e no tempo livre, possam ser implementadas.

Importante salientar que, apesar de não se ter sido encontrada associação entre AFDESL e risco cardiovascular, as atividades de deslocamento ativo, tanto a pé quanto de bicicleta, devem ser incentivadas em grupos populacionais, sobretudo quando esse deslocamento é realizado em intensidades moderadas. Além disso, considerando o efeito dose-resposta encontrado, principalmente em homens, sugere-se que a população seja incentivada para a prática de maior quantidade de AF para que os benefícios à saúde sejam maximizados.

Referências

- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):239-46. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09
- Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart.* 2013;99(9):649-54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303461.
- Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Graham AC, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161(12):1542-8. PMID: 11427103.
- Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, Knox S, Arnett DK, Province MA; Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J.* 2004;147(3):529-35. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.033.
- Kohl HM 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S472-83. PMID: 11427773.
- Pitanga FJ, Lessa I. Association between leisure-time physical activity and c-reactive protein levels in adults, in the city of Salvador, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(4):302-6. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000400009.
- Pitanga FJ, Lessa I. [Relationship between leisure-time physical activity and blood pressure in adults]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):480-4. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X20100005000124.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47. PMID: 9603539.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-59. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):3026.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alvim S, Almeida MC, Aquino EML; Obtenção de dados e Obtenção de financiamento: Alvim S, Almeida MC, Barreto SM, Aquino EML; Análise e interpretação dos dados: Pitanga FJG, Alvim S, Almeida MC, Aquino EML; Análise estatística: Pitanga FJG, Almeida MC; Redação do manuscrito: Pitanga FJG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pitanga FJG, Alvim S, Almeida MC, Barreto SM, Aquino EML.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil, Ministério de Ciência e Tecnologia do Brasil e CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa), processos nº 01 06 0010.00RS, 01 06 0212.00BA, 01 06 0300.00ES, 01 06 0278.00MG, 01 06 0115.00SP, 01 06 0071.00RJ.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Saúde Coletiva da UFBA 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.

11. Pitanga FJ, Lessa I, Barbosa PJ, Barbosa SJ, Costa MC, Lopes Ada S. Physical activity in the prevention of diabetes in black ethnicity: how much is required? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(6):697-704. PMID: 21271139.
12. Pitanga FJ, Beck CC, De Almeida LA, Freitas MM, Pitanga CP. Physical activity as discriminator of the absence of hypertension in adult men. *Rev Bras Med Esporte*. 2014;20(6):456-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-86922014200601636>.
13. Bueno HM, Sartori M, Macedo HR, Moraes-Silva IC, Aletti F, Irigoyen MC, et al. Bicycling for transportation improves heart rate variability in young adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017;57(3):299-304. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06037-0.
14. Hu G, Tuomilehto J, Borodulin K, Jousilahti P. The joint associations of occupational, commuting, and leisure-time physical activity, and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2007;28(4):492-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehl475.
15. American College of Sports Medicine. Physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(10):i-x. PMID: 8231750.
16. Gordon PM, Goss FL, Visich PS, Warty V, Denys BJ, Metz KF, et al. The acute effects of exercise intensity on HDL-C metabolism. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(6):671-7. PMID: 8052105.
17. Wallberg-Henriksson H. Interaction of exercise and insulin in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1777-82. PMID: 1468314.
18. 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.
19. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013; 47Suppl 2:105-12. PMID: 24346727.
20. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev bras ativ fís saúde*. 2001;6(2):5-18. doi: <http://dx.doi.org/10.12820/RBAF.V.6N2P5-18>.
21. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;21(15):1768-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166.
22. World Health Organization. (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of WHO Consultation. Geneva; 2006.
23. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123. doi: 10.1186/1758-5996-6-123.
24. Hosmer JR, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
25. Loprinzi PD, Nooe A. Health characteristics and predicted 10-year risk for a first atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event using the Pooled Cohort Risk Equations among US adults who are free of cardiovascular disease. *Physiol Behav*. 2015;151:591-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.08.031.
26. Pitanga FJ, Almeida LA, Freitas MM, Pitanga CP, Beck CC. Padrões de atividade física em diferentes domínios e ausência de diabetes em adultos. *Motricidade*. 2010;6(1):5-17. ISSN-1646-107X.
27. Pitanga FJ. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. *Rev Bras Cie Mov*. 2001;9(4):25-31.
28. Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):739-47. PMID: 9279605.
29. Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RC, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(7):901-9. PMID: 9243489.
30. Hu G, Qiao Q, Silventoinen K, Eriksson JG, Jousilahti P, Lindstrom J, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia*. 2003;46(3):322-9. doi: 10.1007/s00125-003-1031-x.
31. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, Lakka TA, Valle TT, Nissinen A, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation*. 2004;110(6):666-73. doi: 10.1161/01.CIR.0000138102.23783.94.
32. Treff C, Bensenor IM, Lotufo PA. Leisure-time and commuting physical activity and high blood pressure: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Hum Hypertens*. 2017;31(4):278-83. doi: 10.1038/jhh.2016.75.
33. Neuffer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM, Goodpaster BH, et al. Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. *Cell Metab*. 2015;22(1):4-11. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.011.



Efeitos Protetores Induzidos pela Melatonina nos Cardiomiócitos Contra Lesões de Reperfusão Parcialmente Através da Modulação de IP3R e SERCA por Meio da Ativação de ERK1

Melatonin-Induced Protective Effects on Cardiomyocytes Against Reperfusion Injury Partly Through Modulation of IP3R and SERCA2a Via Activation of ERK1

Shunying Hu, Pingjun Zhu, Hao Zhou, Ying Zhang, Yundai Chen
Chinese PLA General Hospital, Beijing – China

Resumo

Fundamento: A melatonina é um hormônio neuroendócrino sintetizado principalmente pela glândula pineal que é indicado para prevenir efetivamente a lesão de reperfusão miocárdica. Não está claro se a melatonina protege a função cardíaca da lesão de reperfusão através da modulação da homeostase do cálcio intracelular.

Objetivo: Demonstrar que a melatonina protege contra a lesão de reperfusão miocárdica através da modulação de IP3R e SERCA para manter a homeostase de cálcio por meio da ativação de ERK1 em cardiomiócitos.

Métodos: Foram realizados experimentos *in vitro* usando células H9C2 submetidas a indução de hipoxia / reoxigenação simulada (H/R). O nível de expressão de ERK1, IP3R e SERCA foi avaliado por Western Blots. A apoptose de cardiomiócitos foi detectada por TUNEL. A coloração de faloidina foi utilizada para avaliar a alteração da organização de filamentos de actina dos cardiomiócitos. Fura-2 / AM foi utilizado para medir a concentração intracelular de Ca²⁺. Realizando experiências *in vivo*, a expressão miocárdica de IP3R e SERCA foi detectada por coloração com imunofluorescência usando modelo de isquemia miocárdica / reperfusão (I/R) em ratos.

Resultados: resultados *in vitro* mostraram que a melatonina induz a ativação de ERK1 em cardiomiócitos contra H/R que foi inibida por PD98059 (inibidor de ERK1). Os resultados mostraram que a melatonina inibe a apoptose dos cardiomiócitos e melhora a organização do filamento de actina em cardiomiócitos contra H/R, pois ambas poderiam ser revertidas pela PD98059. A melatonina mostrou reduzir a sobrecarga de cálcio, além de inibir a expressão de IP3R e promover a expressão de SERCA através da via ERK1 em cardiomiócitos contra H/R. A melatonina induziu menor IP3R e maior expressão de SERCA no miocárdio que foram revertidas pela PD98059.

Conclusão: a cardioproteção induzida pela melatonina contra lesão de reperfusão é pelo menos parcialmente através da modulação de IP3R e SERCA para manter a homeostase de cálcio intracelular via ativação de ERK1. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):44-51)

Palavras-chave: Melatonina; Reperfusão Miocárdica; Miócitos Cardíacos; Infarto do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: Melatonin is a neuroendocrine hormone synthesized primarily by the pineal gland that is indicated to effectively prevent myocardial reperfusion injury. It is unclear whether melatonin protects cardiac function from reperfusion injury by modulating intracellular calcium homeostasis.

Objective: Demonstrate that melatonin protect against myocardial reperfusion injury through modulating IP3R and SERCA2a to maintain calcium homeostasis via activation of ERK1 in cardiomyocytes.

Methods: *In vitro* experiments were performed using H9C2 cells undergoing simulative hypoxia/reoxygenation (H/R) induction. Expression level of ERK1, IP3R and SERCA2a were assessed by Western Blots. Cardiomyocytes apoptosis was detected by TUNEL. Phalloidin-staining was used to assess alteration of actin filament organization of cardiomyocytes. Fura-2 /AM was used to measure intracellular Ca²⁺ concentration. Performing *in vivo* experiments, myocardial expression of IP3R and SERCA2a were detected by immunofluorescence staining using myocardial ischemia/ reperfusion (I/R) model in rats.

Results: *In vitro* results showed that melatonin induces ERK1 activation in cardiomyocytes against H/R which was inhibited by PD98059 (ERK1 inhibitor). The results showed melatonin inhibit apoptosis of cardiomyocytes and improve actin filament organization in cardiomyocytes against H/R, because both could be reversed by PD98059. Melatonin was showed to reduce calcium overload, further to inhibit IP3R expression and promote SERCA2a expression via ERK1 pathway in cardiomyocytes against H/R. Melatonin induced lower IP3R and higher SERCA2a expression in myocardium that were reversed by PD98059.

Conclusion: melatonin-induced cardioprotection against reperfusion injury is at least partly through modulation of IP3R and SERCA2a to maintain intracellular calcium homeostasis via activation of ERK1. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):44-51)

Keywords: Melatonin; Myocardial Reperfusion; Cardiac Myocytes; Myocardial Infarction; Heart Failure.

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

Correspondência: Shunying Hu •
28 Fuxing Road, 100853, Beijing – China
E-mail: hsylyl@163.com

Artigo recebido em 24/01/2017, revisado em 31/07/2017, aceito em 22/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180008

Introdução

A lesão de isquemia-reperfusão miocárdica geralmente ocorre em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), em quem a intervenção terapêutica mais efetiva para reduzir a lesão isquêmica do miocárdio agudo e limitar o tamanho do infarto do miocárdio (MI) é a terapia de reperfusão miocárdica efetiva e feita em tempo oportuno.¹ No entanto, o processo de reperfusão miocárdica pode induzir mais lesão de reperfusão miocárdica.¹⁻⁴ A lesão de reperfusão miocárdica diminui o benefício da terapia de reperfusão e traz para os pacientes maior tamanho de IM, insuficiência cardíaca mais grave e pior prognóstico. A restauração da circulação cardíaca é acompanhada de danos e morte celulares (lesão de reperfusão letal), arritmias de reperfusão, atordoamento miocárdico e fenômeno de não refluxo. A lesão de reperfusão letal (morte de cardiomiócitos induzida por reperfusão) é um alvo terapêutico chave com significativo impacto antecipado no prognóstico do paciente.¹⁻⁶ A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio neuroendócrino, que é sintetizado principalmente pela glândula pineal.^{7,8} A melatonina apresenta efeitos protetores profundos contra a lesão por isquemia-reperfusão no miocárdio através de ações antioxidantes.⁹⁻¹⁸ A sobrecarga de Ca^{2+} é o estimulador primário da lesão por isquemia / reperfusão e induz a apoptose dos cardiomiócitos na condição de isquemia / reperfusão. Não está claro se a melatonina protege a função cardíaca da lesão de reperfusão através da modulação da homeostase de cálcio intracelular. Yeung et al.,¹⁹ sugeriram que a melatonina é cardioprotectora contra a lesão miocárdica induzida por hipóxia crônica porque melhora a regulação do cálcio no retículo sarcoplasmático (RS) dos cardiomiócitos através de um mecanismo antioxidante.

No entanto, a evidência sobre o efeito da melatonina e o mecanismo subjacente à sobrecarga de Ca^{2+} sob isquemia / reperfusão aguda é rara. Os receptores cardíacos do inositol 1,4,5-trifosfato cardíaco (IP3R) e a ATPase do Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA) são mediadores importantes para a regulação intracelular do cálcio, a contratilidade e morte em células cardíacas.²⁰⁻²³ Portanto, no presente estudo, colocamos a hipótese de que a melatonina tem efeitos protetores nos cardiomiócitos contra lesões de reperfusão modulando os IP3R e SERCA para manter a homeostase do cálcio intracelular. A isquemia-reperfusão mostrou ativar as cascatas de sinalização anti-apoptóticas da quinase de sobrevivência, incluindo as quinases reguladas por sinal extracelular p42/p44 (ERK 1/2) que foram envolvidas na sobrevivência celular.^{24,25} Não está claro se o ERK1 tem um papel importante durante a modulação da melatonina na homeostase de cálcio nos cardiomiócitos. O presente estudo teve como objetivo elucidar se a melatonina protege os cardiomiócitos contra lesões de reperfusão através da modulação de IP3R e SERCA para reduzir a sobrecarga de cálcio através da via ERK1.

Métodos

Declaração de ética

O presente estudo foi realizado de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética do Hospital Geral do Exército de Libertação do Povo Chinês, Pequim, China.

Cultura das células H9C2

As células H9C2 (derivadas do cardiomioblasto embrionário de ratos) foram obtidas da Academia Chinesa de Ciências Médicas (Xangai, China) cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco: Mistura Nutritiva F-12 (DMEM/F12, Thermo Fisher Biochemical Products, Pequim, China), complementada com 10% de soro bovino fetal (FBS, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e 100 mg/ml de penicilina / estreptomicina (Beyotime Institute of Biotechnology, China).

Indução de lesão H/R in vitro e melatonina ou mais com tratamento PD98059

As condições hipóxicas foram produzidas usando solução fresca de Hanks com 95% de N_2 e 5% de CO_2 . O pH foi ajustado para 6,8 com lactato para imitar condições isquêmicas. Os pratos foram colocados em uma incubadora hipóxica (Invivo2-400, Ruskinn) que foi equilibrada com 95% de N_2 e 5% de CO_2 e a concentração real de oxigênio foi zero. Os níveis ambientais de O_2 na incubadora de hipóxia foram monitorados por um analisador de O_2 (série-2000, Alpha Omega Instruments). Após o tratamento hipóxico, o meio de cultura foi rapidamente substituído por DMEM fresco com 1% de FBS para iniciar a reoxigenação. O procedimento de hipóxia / reoxigenação foi alcançado por 4 h de tratamento de hipóxia (anóxia) e 4 h de tratamento de reoxigenação. Para o tratamento com melatonina, as células cultivadas foram pré-incubadas com melatonina (5 μM) 12 h antes da hipóxia ou mais com PD98059 com concentração de 10 μM antes do tratamento com melatonina. A dose de melatonina foi escolhida de acordo com estudos prévios.^{18,26}

Ensaio TUNEL in vitro de apoptose de cardiomiócitos por microscopia confocal

A apoptose das células H9C2 foi examinada pelo ensaio TUNEL. Os cardiomiócitos cultivados foram fixados com 4% de paraformaldeído (PFA) (Millipore, EUA) e permeabilizados com 1% de Triton X-100 (Sigma Aldrich, EUA) em solução salina tamponada com fosfato (PBS) (Invitrogen, EUA) durante 30 minutos, seguido por 3 vezes (3 x 10 minutos) de lavagem com PBS fresco. Em seguida, aplicou-se um Kit de Ensaio de Fragmentação de ADN in situ Apo-BrdU (BioVision, EUA) durante 1 hora, seguido por incubação das placas tratadas com 5 μl de anticorpo anti-BrdUFITC. Foram realizados 15 minutos de imunocoloração DAPI para identificar os núcleos dos cardiomiócitos. Em seguida, as imagens foram tomadas em um microscópio confocal de leitura laser Leica TCS-SP2 AOBS invertido (Leica, Alemanha). A apoptose foi quantificada como a porcentagem de cardiomiócitos cultivados.

Estudo de F-actina com faloidina fluorescente e microscopia confocal

A detecção de F-actina com faloidina foi feita de acordo com as instruções do fabricante. As H9C2 foram fixadas em vidro tratado com polilisina com paraformaldeído a 3,7% e depois lavado com 0,1% de Triton X-100-PBS. Posteriormente, foram coradas com solução conjugada FITC-faloidina fluorescente 0,8 unidade/ml (KeyGen Bio TECH Corp, China)

durante 10 min à temperatura ambiente. Finalmente, foram lavadas três vezes com PBS. As amostras montadas foram analisadas utilizando microscopia confocal.

Detecção da concentração intracelular de Ca^{2+}

O Ca^{2+} intracelular foi medido usando o corante fluorescente dependente de cálcio Fura-2 de acordo com as instruções do fabricante. As culturas de H9C2 foram transferidas para 1 mL de DMEM fresco contendo 5 μ L de Fura-2-acetoxi-metiléster (AM; 10 μ M; Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA) e incubadas em uma incubadora de CO_2 a 37° C durante 1 h. As células carregadas com Fura-2 foram então colocadas na platina de um microscópio confocal (Olympus) e visualizadas usando uma objetiva de imersão em óleo de 60 \times .

Western blots

Após os tratamentos apropriados, as células cultivadas foram lisadas com tampão de lise RIPA (Beyotime, China) durante 30 min e centrifugadas a 14 000 xg durante 30 min. Quantidades iguais de proteína foram separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida de dodecil sulfato de sódio ao 10% e transferidas para uma membrana de difluoreto de polivinilideno (Millipore). Após ter sido bloqueada com 5% de leite em solução salina tamponada com tris contendo 0,05% de Tween20 (TBST) à temperatura ambiente durante 1 h, a membrana foi incubada a 4°C durante a noite com os seguintes anticorpos primários: t-ERK1 (1: 2000, Abcam), p-ERK1 (1: 1000, Abcam), IP3R (1: 1000, Abcam) e SERCA (1: 1000, Abcam). Depois de ser lavada com TBST e incubada adicionalmente com o anticorpo secundário apropriado a 37°C durante 60 min, as blots foram visualizadas com um reagente de quimioluminescência melhorada (ECL).

Modelo de isquemia / reperfusão miocárdica (I/R) e tratamento com melatonina

Ratos machos Sprague-Dawley (SD) (250 \pm 10 g) foram adquiridos do Centro Animal Experimental, do Hospital Geral PLA da China. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê Institucional de Cuidados e Uso Animal do Hospital Geral do PLA chinês. Os ratos foram divididos nos seguintes grupos (n = 5 em cada grupo): (1) Grupo de controle, (2) Grupo I/R, (3) Grupo I/R + Melatonina, (4) I/R + Melatonina + PD98059. Os ratos foram anestesiados intraperitonealmente com pentobarbital sódico (50 mg/kg). Os animais foram então incubados e ventilados por um respirador regulado por volume durante a cirurgia. Após uma toracotomia lateral esquerda e pericardectomia, a artéria coronária esquerda foi identificada e ligada suavemente com uma sutura de Prolene 6.0. O IAM bem-sucedido foi confirmado pela elevação típica do segmento ST na eletrocardiografia. A isquemia miocárdica durou 30 minutos e a reperfusão 2 horas. Melatonina recentemente preparada (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) foi administrada por via intraperitoneal em uma dose de 20 mg/kg 12 horas antes do IM. PD98059 (inibidor ERK1, Sigma, EUA) foi administrado com injeção intraperitoneal em uma dose de 5 mg/kg 4 horas antes do tratamento com melatonina. No final do período de reperfusão, os corações foram excisados para a preparação de seções (4 μ m de

espessura) para detectar a expressão de SERCA e IP3R por coloração de imunofluorescência.

Detecção de expressão do miocárdio SERCA e IP3R por imunofluorescência

Depois de serem tratadas como foi mencionado acima, as seções do coração foram fixadas com paraformaldeído a 4% em PBS durante 15 minutos à temperatura ambiente, permeabilizadas com 0,1% de Triton X-100 durante 10 min e depois bloqueadas com 5% de BSA durante 1 h. Em seguida, as amostras foram incubadas durante a noite a 4°C com anticorpo monoclonal anti-rato SERCA (1: 100; Abcam, Cambridge, EUA). Depois de serem lavados com PBS por três vezes, as amostras foram incubadas com IgG policlonal de cabra anti-rato (1: 400; Abcam, Cambridge, EUA) à temperatura ambiente no escuro durante 2 h. Para contra-coloração nuclear, as amostras foram incubadas com 4', 6-diamidino-2-fenilidona (DAPI, Sigma, EUA) durante 5 min. Finalmente, as imagens de imunofluorescência foram obtidas por microscópio de fluorescência invertida (Olympus, Tóquio, Japão).

Análise estatística

Os dados foram descritos como a média \pm DP de pelo menos três experimentos independentes analisados. As diferenças entre mais de dois grupos foram avaliadas através de ANOVA de 1 via (todos os dados atendiam a homogeneidade de variâncias e distribuição normal), e o método LSD foi usado para comparar a diferença estatística na análise pós-hoc. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com SPSS para Windows versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

A melatonina promoveu ativação de ERK1 em cardiomiócitos contra H/R

Às 4 horas após a reoxigenação, investigamos o efeito da melatonina na fosforilação de ERK1 (p-ERK1) usando Western blot. O nível de expressão de p-ERK1 não mostrou diferença significativa entre o controle e o grupo H/R. A melatonina promoveu significativamente a expressão de p-ERK1 em cardiomiócitos a qual foi revertida por PD98059 (inibidor ERK1) (Figura 1).

A melatonina impede a apoptose induzida por H/R de cardiomiócitos via ERK1 in vitro

A apoptose das células H9C2 foi detectada às 4 h após a reoxigenação por coloração TUNEL. Os resultados demonstraram que H/R induzem apoptose de células H9C2 in vitro. O pré-tratamento com melatonina diminuiu a apoptose induzida por H/R de H9C2. Os resultados mostraram que a porcentagem de células apoptóticas foi obviamente maior no grupo H/R em comparação com o grupo controle, porém, que foi significativamente menor no grupo da melatonina do que o grupo H/R. PD98059 (inibidor ERK1) reduziu o efeito da melatonina na prevenção da apoptose dos cardiomiócitos contra H/R (Figura 2).

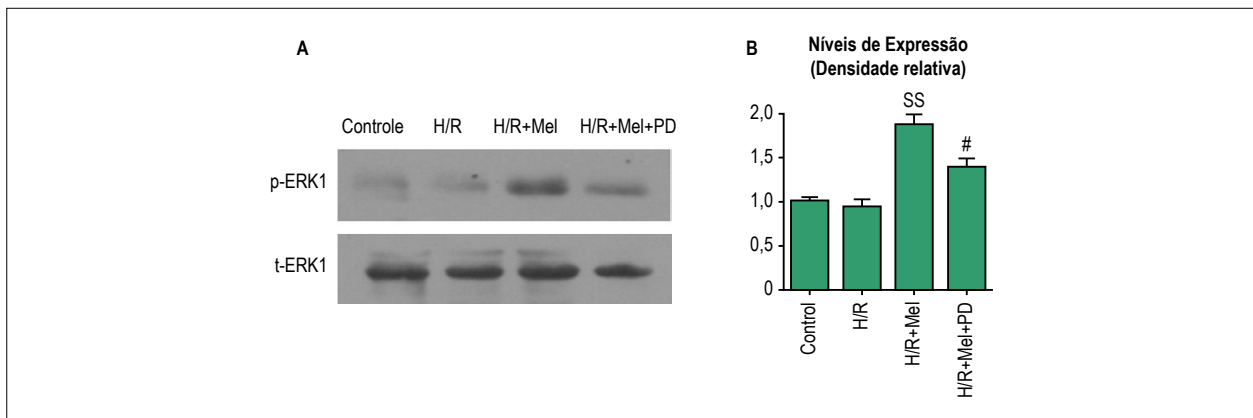


Figura 1 – A melatonina promoveu a ativação de ERK1 em células H9C2 contra H/R. As células H9C2 foram incubadas em condições normais ou em condições de H/R simuladas, em condições de H/R simuladas mais pré-tratamento com melatonina ou em condições de H/R simuladas mais pré-tratamento com melatonina e PD98059 (inibidor de ERK1). Os níveis de expressão de ERK1 fosforilado (p-ERK1) foram avaliados por Western Blot (A) e foram quantitativamente analisados (B). Todos os valores são apresentados como média \pm DP, n = 3. ^{SS}p < 0,01 vs. grupo H/R; [#]p < 0,05 vs. grupo H/R + Mel. (Controle: grupo controle; H/R: grupo H/R, H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: H/R + melatonina + grupo PD98059)

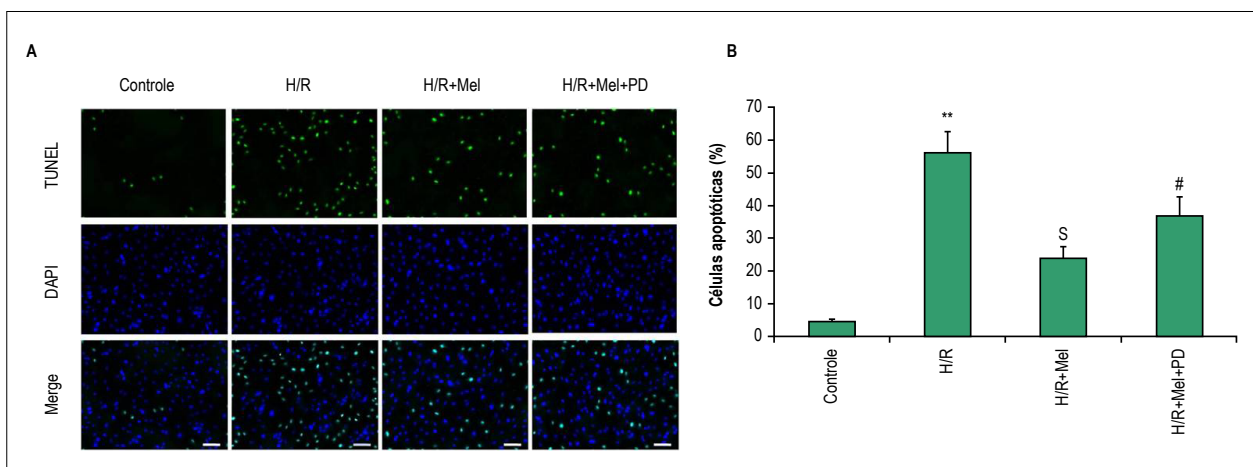


Figura 2 – A melatonina previne a apoptose das células H9C2 contra H/R via ERK1 *in vitro*. A apoptose foi avaliada por TUNEL de fluorescência. Imagens de coloração TUNEL representativas (A) e análise quantitativa em células H9C2 (B). bar = 50 μ m. Todos os valores são apresentados como a média \pm DP, n = 3. ^{**}p < 0,01 vs. grupo controle; ^Sp < 0,05 vs. grupo H/R; [#]p < 0,05 vs. grupo H/R + Mel. (Controle: grupo de controle; H/R: grupo H/R; H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: grupo H/R + melatonina + PD98059)

A melatonina protege a organização de F-actina em células H9C2 contra H/R via ERK1

Investigamos a organização da F-actina em células H9C2 às 4h após a reoxigenação por coloração FITC de fluorescência de faloidina. Os cardiomiócitos de controle mostraram organização regular e bem definida da actina, enquanto os cardiomiócitos no grupo H/R apresentaram disposição de F-actina mais difusa e irregular. As diferenças podem ser visualizadas nos cardiomiócitos representativos. O pré-tratamento da melatonina melhorou a organização da actina F em cardiomiócitos em comparação com o grupo H/R, mas o PD98059 danificou a associação de F-actina pela inibição do efeito da melatonina (Figura 3).

A melatonina reduz a sobrecarga de Ca²⁺ em cardiomiócitos contra H/R via ERK1

Às 4 horas após a reoxigenação, investigamos o efeito da melatonina sobre a sobrecarga de Ca²⁺ induzida por H/R em cardiomiócitos usando o corante fluorescente dependente de cálcio Fura-2. Os resultados mostraram que a fluorescência foi mais forte no grupo H/R do que no grupo controle, enquanto a fluorescência diminuiu no grupo da melatonina em comparação com o grupo H/R, o que indicou que H/R causou um aumento acentuado da concentração de Ca²⁺ citosólica e que o pré-tratamento de melatonina inibiu significativamente o aumento induzido por H/R da concentração de Ca²⁺ citosólica que foi reduzida por PD98059 (Figura 4).

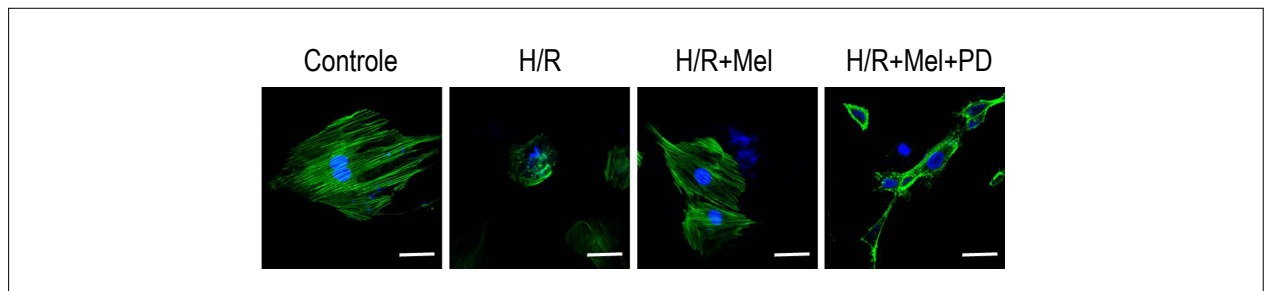


Figura 3 – A melatonina protege a organização da F-actina em células H9C2 contra H/R via ERK1 *in vitro*. Imagens representativas de microscopia confocal mostram células de H9C2 coradas com FITC-faloidina. Os resultados mostraram que a H/R simulada induziu disposição da actina mais difusa e irregular em comparação com o grupo controle. A melatonina preservou a organização de actina mais regular e bem definida e o PD98059 (inibidor ERK1) reduziu a proteção da melatonina. bar = 20 μ m. (Controle: grupo de controle; H/R: grupo H/R; H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: grupo H/R + melatonina + PD98059)

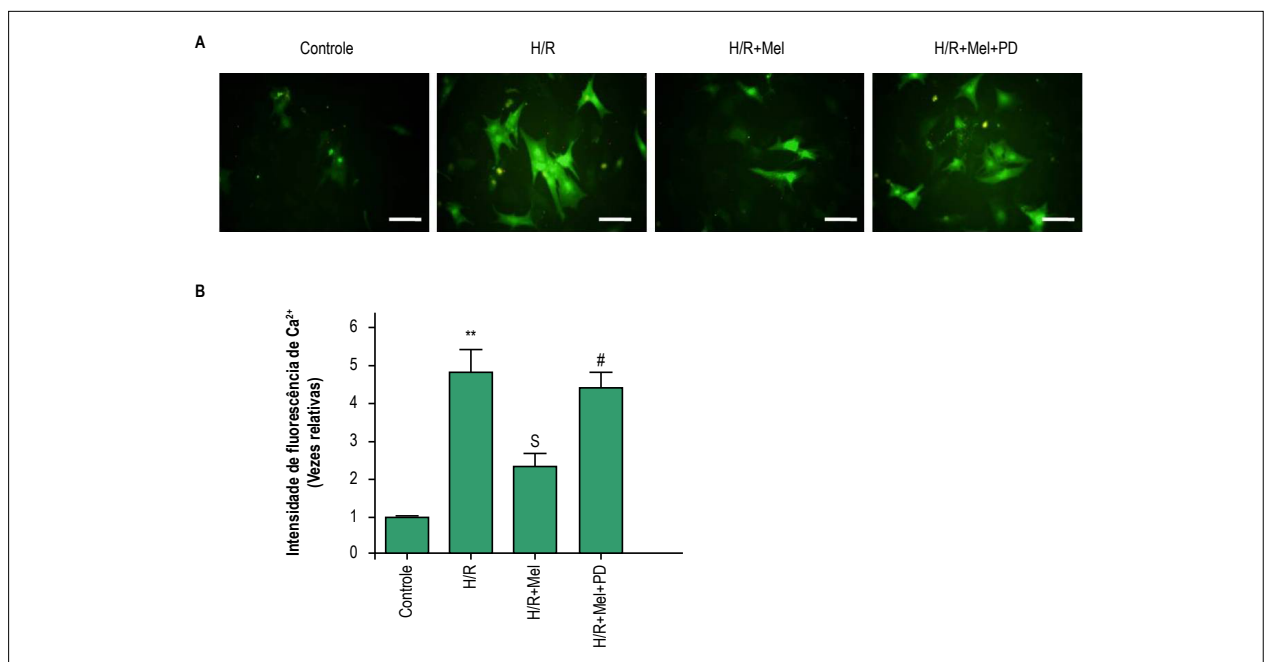


Figura 4 – A melatonina reduz a sobrecarga de Ca²⁺ em células H9C2 contra H/R via ERK1 *in vitro*. O conteúdo de Ca²⁺ foi avaliado utilizando Fura-2 / AM em células H9C2 incubadas em condições normais ou em condições de H / R simuladas, em condições de H / R simuladas, mais pré-tratamento com melatonina ou em condições simuladas de H/R mais pré-tratamento com melatonina e PD98059 (Inibidor de ERK1). A intensidade de fluorescência verde por Fura-2 foi obviamente mais forte no grupo H/R, e o pré-tratamento de melatonina reverteu a alteração que foi inibida pelo inibidor ERK1. bar = 30 μ m. Todos os valores são apresentados como média \pm DP. n = 3. ** p < 0,01 vs. grupo controle; ^Sp < 0,05 vs. grupo H/R; #p < 0,05 vs. grupo H / R + Mel. (Controle: grupo de controle; H/R: grupo H/R; H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: grupo H/R + melatonina + PD98059)

Melatonina modulou a expressão de IP3R e SERCA em cardiomiócitos contra H/R via ERK1

Às 4 horas após a reoxigenação, investigamos o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA em H9C2 por Western blot. Os resultados indicaram que H/R aumentam a expressão de IP3R e reduzem a expressão de SERCA, respectivamente. O pré-tratamento da melatonina inibiu a expressão de IP3R e induziu expressão de SERCA que foi revertida por PD98059. (Figura 5).

Melatonina modulou a expressão de IP3R e SERCA através da via ERK1 em corações de ratos reperfundidos

In vivo, investigamos o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA em corações de ratos reperfundidos. A expressão

de IP3R foi maior no grupo I/R em comparação com o grupo controle, e a melatonina reverteu a mudança. Os resultados demonstraram que a expressão de SERCA foi menor no grupo I/R em comparação com o grupo controle, mas a expressão de SERCA foi maior no grupo da melatonina do que o grupo I/R. O pré-tratamento de PD98059 reduziu o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA em corações de rato contra I/R (Figura 6).

Discussão

A morte induzida por reperfusão de cardiomiócitos que eram viáveis no final do evento isquêmico é definida como lesão letal de reperfusão miocárdica (infarto de reperfusão).^{1,3,27}

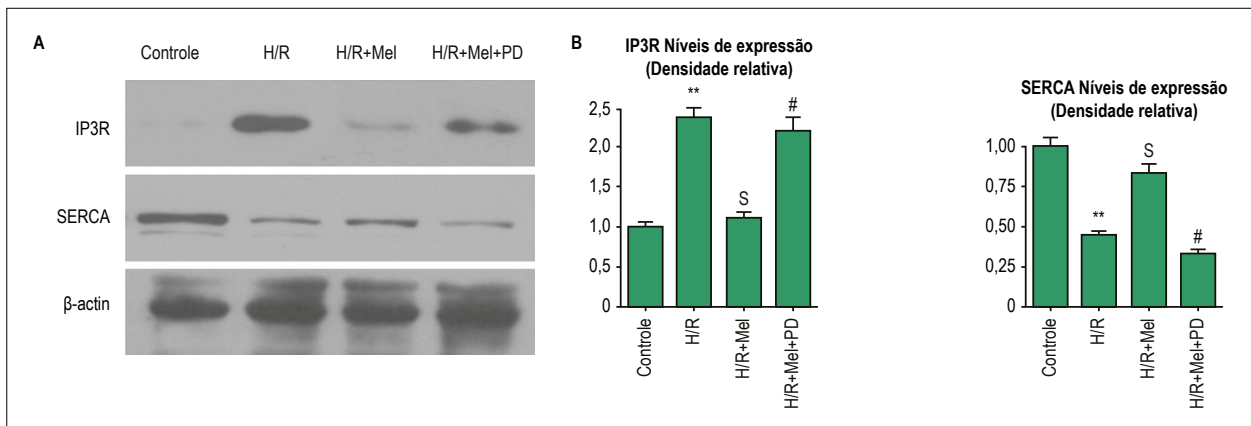


Figura 5 – Expressão de SERCA e IP3R modulada por melatonina em células H9C2 contra H/R via ERK1 *in vitro*. Os resultados indicaram que a melatonina inibiu a expressão de IP3R e promoveu a expressão de SERCA que foi reduzida por PD98059. As imagens de Western blot representativas (A) e a análise quantitativa (B-C) mostraram o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA através da via ERK1 em células H9C2 contra H/R. $\text{bar} = 30 \mu\text{m}$. ** $p < 0,01$ vs. grupo de controle; $^{\circ}p < 0,05$ vs. grupo H/R; $^{\#}p < 0,05$ vs. grupo H/R + Mel. (Controle: grupo de controle; H/R: grupo H/R; H/R + mel: grupo H/R + melatonina; H/R + mel + PD: grupo H/R + melatonina + PD98059)

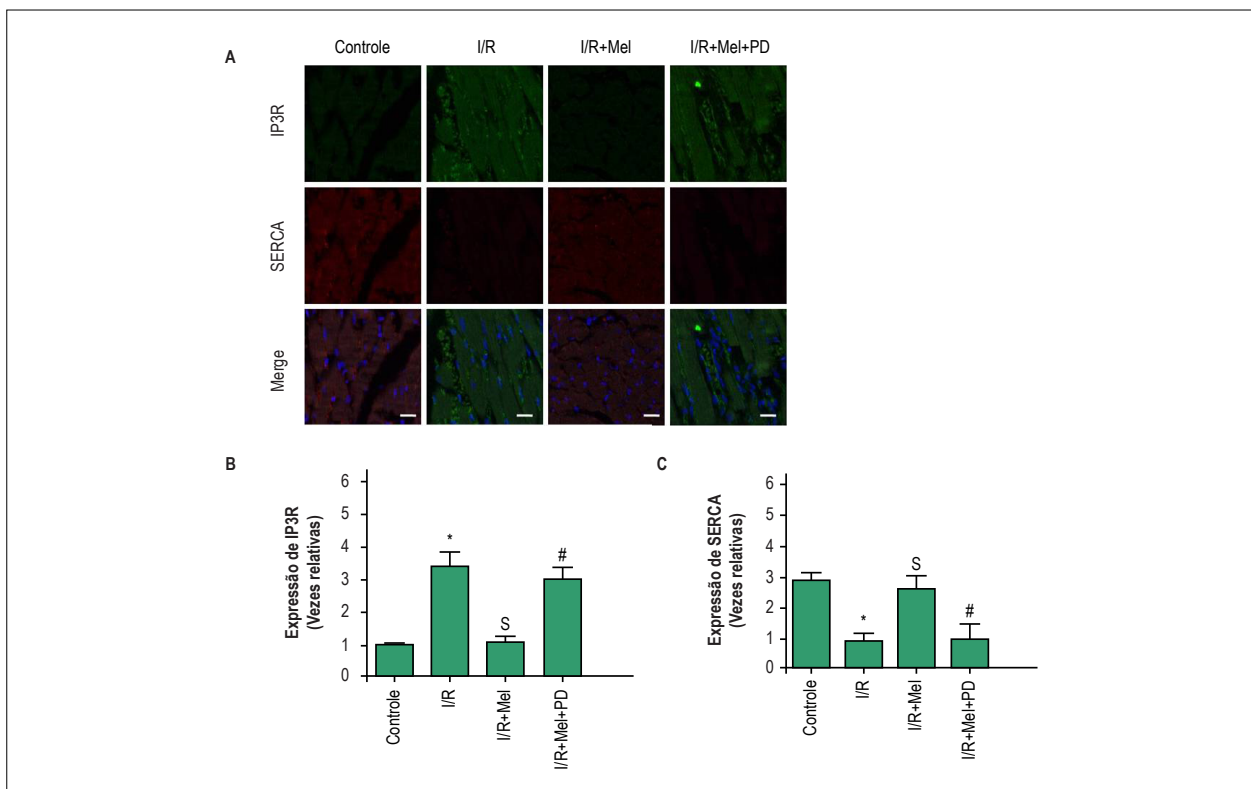


Figura 6 – Expressão modulada de melatonina de IP3R e SERCA através da via ERK1 em corações de ratos reperfundidos. No miocárdio reperfundido, a expressão de IP3R e SERCA foi avaliada por coloração com imunofluorescência (A) e análise quantitativa (B-C). Os resultados mostraram que a intensidade de fluorescência do IP3R aumentou no grupo I/R mais do que no grupo controle, mas foi menor no grupo da melatonina em comparação com o grupo I/R. Pelo contrário, a melatonina aumentou a expressão de SERCA no miocárdio reperfundido. Ambos os efeitos da melatonina na expressão de IP3R e SERCA foram inibidos pelo PD98059 (inibidor ERK1). $\text{bar} = 30 \mu\text{m}$. Todos os valores são apresentados como média \pm DP. $n = 5$. * $p < 0,05$ versus grupo controle; $^{\circ}p < 0,05$ versus grupo I/R; $^{\#}p < 0,05$ vs. grupo I/R + Mel. (Controle: grupo de controle; I/R: grupo I/R; I/R + mel: grupo I/R + melatonina; I/R + mel + PD: grupo I/R + melatonina + PD98059).

A existência de lesão letal de reperfusão miocárdica foi inferida em modelos experimentais de IM e em pacientes com STEMI (1). Os principais fatores contributivos para a morte induzida por reperfusão de cardiomiócitos incluem estresse

oxidativo, sobrecarga de cálcio, abertura de poros de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) e hipercontractura.^{28,29} A sobrecarga de Ca^{2+} é um dos principais atores desta lesão de reperfusão letal,³⁰ o que resulta em parte do retículo sarco /

endoplasmático excessivo (RS/RE), liberação de Ca^{2+} e fluxo de Ca^{2+} através da membrana plasmática.³¹ Embora os receptores de rianodina (RyRs) sejam os principais canais cardíacos de liberação RS/RE Ca^{2+} envolvidos no acoplamento excitação-contracção e lesão isquemia-reperfusão,^{32,33} alguns estudos relataram um papel crescente dos receptores de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP3R) e os canais de liberação de Ca^{2+} na modulação do acoplamento excitação-contracção e a morte celular.^{22,23} Gomez et al.³⁴ indicaram que a inibição do complexo de canais IP3R Ca^{2+} limitou a liberação RS/RE Ca^{2+} e reduziu a sobrecarga de Ca^{2+} citosólica e mitocondrial e inibiu a subsequente abertura de PTP. Enquanto isso, o SERCA cardíaco é uma bomba chave responsável pela regulação do cálcio intracelular e a contratilidade em células cardíacas. A recaptação de cálcio prejudicada resultante da diminuição da expressão e atividade do SERCA é uma marca registrada de IC.²⁰ IP3R e SERCA têm confirmado desempenhar papéis importantes na manutenção da homeostase do cálcio intracelular em cardiomiócitos.^{20,22,23,35}

A melatonina como um tipo de hormônio neuroendócrino é sintetizada principalmente pela glândula pineal.^{7,8} Estudos prévios mostraram que a melatonina tem importantes efeitos protetores contra a lesão por isquemia e reperfusão miocárdica.⁹⁻¹⁴ A administração de melatonina mostrou contribuir para a reabilitação da função contrátil no coração isolado durante a reperfusão e reduzir a sensibilidade da abertura de mPTP a Ca^{2+} .³⁶

A melatonina também demonstrou desempenhar um papel nas mudanças adaptativas mitocondriais.³⁷ A melatonina e seus metabólitos interagem eficientemente com várias espécies reativas de oxigênio e nitrogênio reativo e, além disso, suprarregulam as enzimas antioxidantes e infrarregulam as enzimas pró-oxidantes.^{9,15,16} Estudos prévios confirmaram que o pré-tratamento da melatonina atenuou a lesão por IR reduzindo o dano oxidativo e inibindo a abertura do mPTP. No entanto, a evidência sobre o efeito da melatonina e o mecanismo subjacente à sobrecarga de Ca^{2+} sob isquemia / reperfusão aguda é rara.

O presente estudo demonstrou que a melatonina realiza cardioproteção através da modulação de IP3R e SERCA para manter a homeostase de cálcio via ERK1 em cardiomiócitos. A via ERK1 demonstrou ter efeito anti-apoptótico durante o processo de lesão de reperfusão.^{24,25} Não está claro se a melatonina mantém a homeostase de cálcio através da modulação de IP3R e SERCA via ERK1.

No presente estudo, os resultados mostraram que a melatonina promove a fosforilação de ERK1 em cardiomiócitos contra H/R, e que o pré-tratamento de PD98059 (inibidor de ERK1) reduziu a fosforilação de ERK1. Os resultados *in vitro* indicaram que a melatonina previne a apoptose dos cardiomiócitos contra H/R. No entanto, a melatonina pode preservar a estrutura dos cardiomiócitos contra lesões de reperfusão. Além disso, a sobrecarga de cálcio induzida por H/R é significativamente revertida pela melatonina. No entanto, o pré-tratamento de PD98059 inibiu o efeito da melatonina na apoptose, organização de actina F e na sobrecarga de cálcio em cardiomiócitos contra H/R. Para elucidar ainda mais o mecanismo subjacente do efeito protetor dos cardiomiócitos

de melatonina contra H/R, observamos os efeitos da melatonina na expressão de IP3R e SERCA. Os resultados mostraram que a expressão de SERCA diminuiu no grupo H/R em comparação com o grupo controle, mas a melatonina promoveu a expressão de SERCA em cardiomiócitos. Ao contrário, H/R induz a expressão de IP3R, e a melatonina inibe a expressão de IP3R. O pré-tratamento de PD98059 reverteu o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA. *In vivo*, o nível de IP3R do miocárdio é reduzido e a expressão de SERCA é aumentada pelo pré-tratamento da melatonina, no entanto, o PD98059 reverteu o efeito da melatonina na expressão de IP3R e SERCA. A melatonina na dose utilizada no estudo não mostrou efeitos colaterais evidentes em comparação com outros grupos. Os resultados *in vivo* confirmaram ainda a melatonina para regular a expressão de IP3R e SERCA através da via ERK1. A partir dos resultados acima, é razoável inferir que a melatonina poderia proteger os cardiomiócitos contra a lesão por reperfusão, afetando a expressão de IP3R e SERCA para inibir a sobrecarga de cálcio através da via ERK1.

Conclusão

A melatonina pode proteger os cardiomiócitos contra lesões de reperfusão através da modulação de IP3R e SERCA atenuando a sobrecarga de cálcio através da via ERK1. A homeostase de cálcio melhorada, seguida de função preservada e estrutura de cardiomiócitos, pode diminuir a apoptose dos cardiomiócitos e melhorar a função cardíaca. O presente estudo fornece mais evidências para o uso da melatonina para proteger a função cardíaca em pacientes com STEMI submetidos a terapia de reperfusão miocárdica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hu S, Zhu P, Zhou H, Zhang Y, Chen Y; Obtenção de dados: Hu S, Zhu P, Zhou H, Zhang Y; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hu S, Zhou H; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Hu S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Natural Science Foundation of China (Nº.81770237) e parcialmente financiado pelo China Postdoctoral Science Foundation.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Chinese PLA General Hospital.

Referências

1. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013;123(1):92-100. doi: 10.1172/JCI62874.
2. Morel O, Perret T, Delarche N, Labeque JN, Jouve B, Elbaz M, et al. Pharmacological approaches to reperfusion therapy. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):246-52. doi: 10.1093/cvr/cvs114.
3. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454-71. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.
4. Chen M, Zheng YY, Song YT, Xue JY, Liang ZY, Yan XX, et al. Pretreatment with low-dose gadolinium chloride attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(4):453-62. doi: 10.1038/aps.2015.156.
5. Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart*. 2016;102(5):341-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307855.
6. Fauconnier J, Roberge S, Saint N, Lacampagne A. Type 2 ryanodine receptor: a novel therapeutic target in myocardial ischemia/reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2013;138(3):323-32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.015.
7. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(3):313-6. doi: 10.1016/j.biocel.2005.08.020.
8. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):408-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000314.
9. Yang Y, Sun Y, Yi W, Li Y, Fan C, Xin Z, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res*. 2014;57(4):357-66. doi: 10.1111/jpi.12175.
10. Yu L, Liang H, Dong X, Zhao G, Jin Z, Zhai M, et al. Reduced silent information regulator 1 signaling exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic rats and the protective effect of melatonin. *J Pineal Res*. 2015;59(3):376-90. doi: 10.1111/jpi.12269.
11. Yu L, Liang H, Lu Z, Zhao G, Zhai M, Yang Y, et al. Membrane receptor-dependent Notch1/Hes1 activation by melatonin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury: in vivo and in vitro studies. *J Pineal Res*. 2015;59(4):420-33. doi: 10.1111/jpi.12272.
12. Sahna E, Parlakpinar H, Turkoz Y, Acet A. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res*. 2005;54(5):491-5. PMID: 15641932.
13. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1487-93. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009.
14. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin. *J Pineal Res*. 1998;25(3):184-91. PMID: 9745988.
15. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res*. 2013;54(3):245-57. doi: 10.1111/jpi.12010.
16. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res*. 2011;51(1):1-16. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x.
17. Sahna E, Deniz E, Bay-Karabulut A, Burma O. Melatonin protects myocardium from ischemia-reperfusion injury in hypertensive rats: role of myeloperoxidase activity. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(7):673-81. doi: 10.1080/10641960802251966.
18. Yang Y, Duan W, Jin Z, Yi W, Yan J, Zhang S, et al. JAK2/STAT3 activation by melatonin attenuates the mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Pineal Res*. 2013;55(3):275-86. doi: 10.1111/jpi.12070.
19. Yeung HM, Hung MW, Fung ML. Melatonin ameliorates calcium homeostasis in myocardial and ischemia-reperfusion injury in chronically hypoxic rats. *J Pineal Res*. 2008;45(4):373-82. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00601.x.
20. Kho C, Lee A, Jeong D, Oh JC, Gorski PA, Fish K, et al. Small-molecule activation of SERCA2a SUMOylation for the treatment of heart failure. *Nat Commun*. 2015 Jun 12;6:7229. doi: 10.1038/ncomms8229.
21. Paillard M, Tubbs E, Thiebaut PA, Gomez L, Fauconnier J, Da Silva CC, et al. Depressing mitochondria-reticulum interactions protects cardiomyocytes from lethal hypoxia-reoxygenation injury. *Circulation*. 2013;128(14):1555-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001225.
22. Signore S, Sorrentino A, Ferreira-Martins J, Kannappan R, Shafaie M, Del Ben F, et al. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors and human left ventricular myocytes. *Circulation*. 2013;128(12):1286-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002764.
23. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*. 2007;131(3):596-610. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.036.
24. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res*. 2004;61(3):448-60. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.024.
25. Skyschally A, Gent S, Amanakis G, Schulte C, Kleinbongard P, Heusch G. Across-species transfer of protection by remote ischemic preconditioning with species-specific myocardial signal transduction by reperfusion injury salvage kinase and survival activating factor enhancement pathways. *Circ Res*. 2015;117(3):279-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.306878.
26. Patino P, Parada E, Farre-Alins V, Molz S, Cacabelos R, Marco-Contelles J, et al. Melatonin protects against oxygen and glucose deprivation by decreasing extracellular glutamate and Nox-derived ROS in rat hippocampal slices. *Neurotoxicology*. 2016 Dec;57:61-8. doi: 10.1016/j.neuro.2016.09.002.
27. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1998;38(2):291-300. PMID: 9709390.
28. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121-35. doi: 10.1056/NEJMra071667.
29. Ravassa S, Zudaire A, Diez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):316-23. doi: 10.1093/cvr/cvs123.
30. Borgers M, Thone F, Van Reempts J, Verheyen F. The role of calcium in cellular dysfunction. *Am J Emerg Med*. 1983;1(2):154-61. PMID: 6680615.
31. Rizzuto R, Marchi S, Bonora M, Aguiari P, Bononi A, De Stefani D, et al. Ca(2+) transfer from the ER to mitochondria: when, how and why. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1787(11):1342-51. doi: 10.1016/j.bbabi.2009.03.015.
32. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a.
33. Domenech RJ, Sanchez G, Donoso P, Parra V, Macho P. Effect of tachycardia on myocardial sarcoplasmic reticulum and Ca2+ dynamics: a mechanism for preconditioning? *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(12):1429-37. PMID: 14654369.
34. Gomez L, Thiebaut PA, Paillard M, Ducreux S, Abrial M, Crola Da Silva C, et al. The SR/ER-mitochondria calcium crosstalk is regulated by GSK3beta during reperfusion injury. *Cell Death Differ*. 2016;23(2):313-22. doi: 10.1038/cdd.2015.101. Erratum in: *Cell Death Differ*. 2015;22(11):1890.
35. Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(6):C508-18. doi: 10.1152/ajpcell.00248.2012.
36. Sahach VF, Rudyk OV, Vavilova HL, Kotsiuruba AV, Tkachenko IuP. [Melatonin recovers ischemic tolerance and decreases the sensitivity of mitochondrial permeability transition pore opening in the heart of aging rats]. *Fiziol Zh* 2006;52(3):3-14. PMID: 16909751.
37. Giacomo CG, Antonio M. Melatonin in cardiac ischemia/reperfusion-induced mitochondrial adaptive changes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7(3):163-9. PMID: 17896956.



Correlação das Alterações Eletrocardiográficas com a Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Correlation of Electrocardiographic Changes with Cardiac Magnetic Resonance Findings in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Gabriela Miana de Mattos Paixão, Horácio Eduardo Veronesi, Halsted Alarcão Gomes Pereira da Silva, José Nunes de Alencar Neto, Carolina de Paulo Maldini, Luciano de Figueiredo Aguiar Filho, Ibrahim Masciarelli Francisco Pinto, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França, Edileide de Barros Correia

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: O eletrocardiograma é o exame inicial na investigação das cardiopatias. As alterações eletrocardiográficas na cardiomiopatia hipertrófica não possuem padrão definido, tendo baixa correlação com o ecocardiograma. A ressonância magnética cardíaca vem ganhando destaque pela melhor avaliação da hipertrofia, bem como pela detecção de fibrose miocárdica.

Objetivos: Correlacionar as alterações eletrocardiográficas com a localização da hipertrofia na cardiomiopatia hipertrófica pela ressonância magnética cardíaca.

Métodos: Trata-se de estudo descritivo com delineamento transversal que avaliou 68 pacientes com diagnóstico confirmado de cardiomiopatia hipertrófica pela ressonância magnética cardíaca. Comparou-se o eletrocardiograma dos pacientes com a localização de maior hipertrofia miocárdica pela ressonância magnética. Admitiram-se um nível de significância estatística de 5% e intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Dos 68 pacientes, 69% possuíam hipertrofia septal, 21% concêntrica e 10% apical. A massa de fibrose miocárdica foi maior na hipertrofia concêntrica ($p < 0,001$), assim como o tamanho da onda R em D1 ($p = 0,0280$). A amplitude das ondas R em V5 e V6 ($p = 0,0391$, $p = 0,0148$) foi maior na hipertrofia apical, com significância estatística. A hipertrofia apical também se relacionou com maior negatividade da onda T em D1, V5 e V6 ($p < 0,001$). O padrão *strain* foi encontrado em 100% dos pacientes com hipertrofia apical ($p < 0,001$).

Conclusão: A localização da hipertrofia miocárdica pela ressonância magnética pode ser correlacionada com alterações eletrocardiográficas, principalmente para hipertrofia apical. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):52-59)

Palavras-chave: Cardiomiopatia hipertrófica / genética; Eletrocardiografia; Espectroscopia de Ressonância magnética.

Abstract

Background: Electrocardiogram is the initial test in the investigation of heart disease. Electrocardiographic changes in hypertrophic cardiomyopathy have no set pattern, and correlates poorly with echocardiographic findings. Cardiac magnetic resonance imaging has been gaining momentum for better assessment of hypertrophy, as well as the detection of myocardial fibrosis.

Objectives: To correlate the electrocardiographic changes with the location of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance.

Methods: This descriptive cross-sectional study evaluated 68 patients with confirmed diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance. The patients' electrocardiogram was compared with the location of the greatest myocardial hypertrophy by cardiac magnetic resonance. Statistical significance level of 5% and 95% confidence interval were adopted.

Results: Of 68 patients, 69% had septal hypertrophy, 21% concentric and 10% apical hypertrophies. Concentric hypertrophy showed the greatest myocardial fibrosis mass ($p < 0.001$) and the greatest R wave size in D1 ($p = 0.0280$). The amplitudes of R waves in V5 and V6 ($p = 0.0391$, $p = 0.0148$) were higher in apical hypertrophy, with statistical significance. Apical hypertrophy was also associated with higher T wave negativity in D1, V5 and V6 ($p < 0.001$). Strain pattern was found in 100% of the patients with apical hypertrophy ($p < 0.001$).

Conclusion: The location of myocardial hypertrophy by cardiac magnetic resonance can be correlated with electrocardiographic changes, especially for apical hypertrophy. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):52-59)

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy / genetic; Electrocardiography; Magnetic Resonance Spectroscopy.

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

Correspondência: Gabriela Miana de Mattos Paixão •

Rua Maranhão, 1567/302. CEP 30150-331, Funcionários, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: gabimiana@gmail.com, luciamianapaixao@gmail.com

Artigo recebido em 17/01/2017, revisado em 05/09/2017, aceito em 12/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20170189

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética autossômica dominante, caracterizada por hipertrofia miocárdica na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas.¹ O diagnóstico, em adultos, é definido por espessura diastólica de qualquer parede ventricular maior ou igual a 15 mm medida por exame de imagem.²

O eletrocardiograma (ECG) é o exame inicial na investigação das cardiopatias. Na CMH, não possui um padrão definido, podendo apresentar sinais de sobrecarga ventricular esquerda, presença de ondas q, alterações no segmento ST, anormalidades das ondas T, ou até ser normal em torno de 6% dos pacientes.³

Alguns achados eletrocardiográficos específicos podem sugerir a localização da hipertrofia, assim como a presença de fibrose. As ondas T gigantes invertidas (maiores que 10 mm) nas derivações precordiais ou inferolaterais são sugestivas de envolvimento apical. Ondas q profundas nas derivações inferolaterais com ondas T positivas estão associadas à distribuição assimétrica da CMH. Ondas q com duração maior que 40 ms relacionam-se com fibrose. A elevação do segmento ST na parede lateral pode se correlacionar com aneurismas apicais pequenos que estão associados com fibrose.² Padrões eletrocardiográficos semelhantes ao de infarto do miocárdio em indivíduos jovens podem ocorrer antes da evidência ecocardiográfica de hipertrofia miocárdica.⁴

As alterações eletrocardiográficas podem levar a suspeita de CMH e, em conjunto com a história clínica e outros métodos de imagem, definem o diagnóstico.

Tradicionalmente, o ecocardiograma é o método de imagem de escolha para diagnóstico de CMH devido à maior disponibilidade e menor custo. Entretanto, a relação entre as alterações eletrocardiográficas com a morfologia e o grau da espessura não é bem estabelecida, quando comparadas ao ecocardiograma.^{5,6}

A ressonância magnética cardíaca vem ganhando espaço na propedêutica da CMH, pois é superior na mensuração das espessuras das paredes ventriculares, principalmente em regiões de difícil visualização pelo ecocardiograma, bem como avalia a morfologia e função ventricular. Além disso, a detecção de realce tardio possui valor prognóstico.²

O presente estudo tem como objetivo correlacionar as variáveis eletrocardiográficas com a localização da hipertrofia miocárdica avaliada pela ressonância cardíaca.

Métodos

Trata-se de estudo descritivo, com delineamento transversal, que analisou pacientes com diagnóstico de CMH acompanhados no setor de Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) submetidos à ressonância magnética cardíaca durante o período de janeiro de 2012 a setembro de 2015.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: idade superior a 18 anos, diagnóstico confirmado de CMH pela ressonância magnética realizada no Setor de Imagem do IDPC e ECG interpretável. Por outro lado, os critérios de

exclusão foram: menores que 18 anos; fração de ejeção menor que 50% pela ressonância magnética cardíaca; hipertensão arterial resistente; portadores de doença arterial coronária, caracterizada por lesão coronária maior que 50% à angiografia; portadores de doença de Chagas; diagnóstico prévio de amiloidose; endomiocardiofibrose; doença de Fabry; usuários de marca-passo definitivo; e pacientes submetidos à miectomia ou alcoolização septal previamente à realização da ressonância magnética cardíaca.

O banco de dados de CMH do setor de Miocardiopatias do IDPC foi analisado. Um total de 112 pacientes preenchem critérios de inclusão no estudo e seus prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do IDPC foram avaliados. Após revisão dos prontuários, 44 pacientes foram excluídos do estudo.

Os ECGs previamente realizados para consulta ambulatorial no Setor de Miocardiopatias foram laudados pelo chefe do Setor de Tele-eletrocardiografia do IDPC, conforme a diretriz brasileira sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos publicada em 2016.⁷ O laudo do ECG contemplou as seguintes variáveis: ritmo, eixo cardíaco do QRS, sobrecargas ventriculares e atriais, bloqueios intraventriculares, presença de *strain*, tamanho em milímetros da onda R nas derivações DI, V1, V5 e V6 e tamanho em milímetros da onda T nas derivações D1, V5 e V6.

A ressonância magnética cardíaca foi analisada pela equipe de radiologia do IDPC quanto à localização da hipertrofia miocárdica, utilizando de base a segmentação proposta pela *American Heart Association*⁸ e quanto à presença de realce tardio, bem como quantificação da massa de fibrose em gramas. Os 17 segmentos foram agrupados em cinco regiões: anterior, inferior, lateral, septal e apical. (Figura 1)

Os pacientes com hipertrofia maior que 15 mm em três ou mais regiões foram considerados como concêntricos. (Figura 2)

Análise estatística

Compararam-se as variáveis eletrocardiográficas descritas anteriormente com a região da hipertrofia, bem como a presença de realce tardio e quantidade de fibrose identificadas na ressonância magnética.

A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov e decidiu-se utilizar testes não paramétricos para comparação entre os grupos. As medidas resumo mediana e percentis 25 e 75 foram calculadas para as variáveis contínuas e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi usado para verificar significância estatística entre os grupos seguido de comparações múltiplas pelo método de Dunn para a comparação dois a dois entre os grupos.

Nas variáveis atributo, os resultados foram apresentados em forma de percentuais e frequência. Foi utilizado o teste exato de Fisher-Freeman-Halton para verificar significância estatística entre os grupos. Admitiram-se um nível de significância estatística de 5% e o intervalo de confiança de 95%.

Os dados encontrados foram registrados em planilha eletrônica do *Microsoft Office Excel*, versão 2013e, e, para análise, utilizou-se o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 21.0 para Windows®.

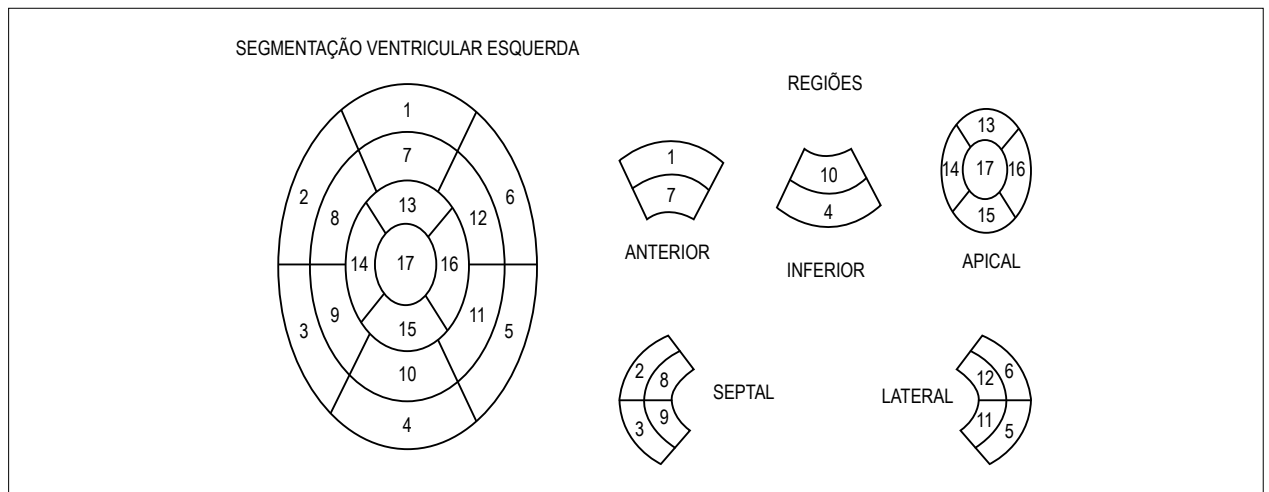


Figura 1 – Segmentação ventricular esquerda proposta pela American Heart Association.

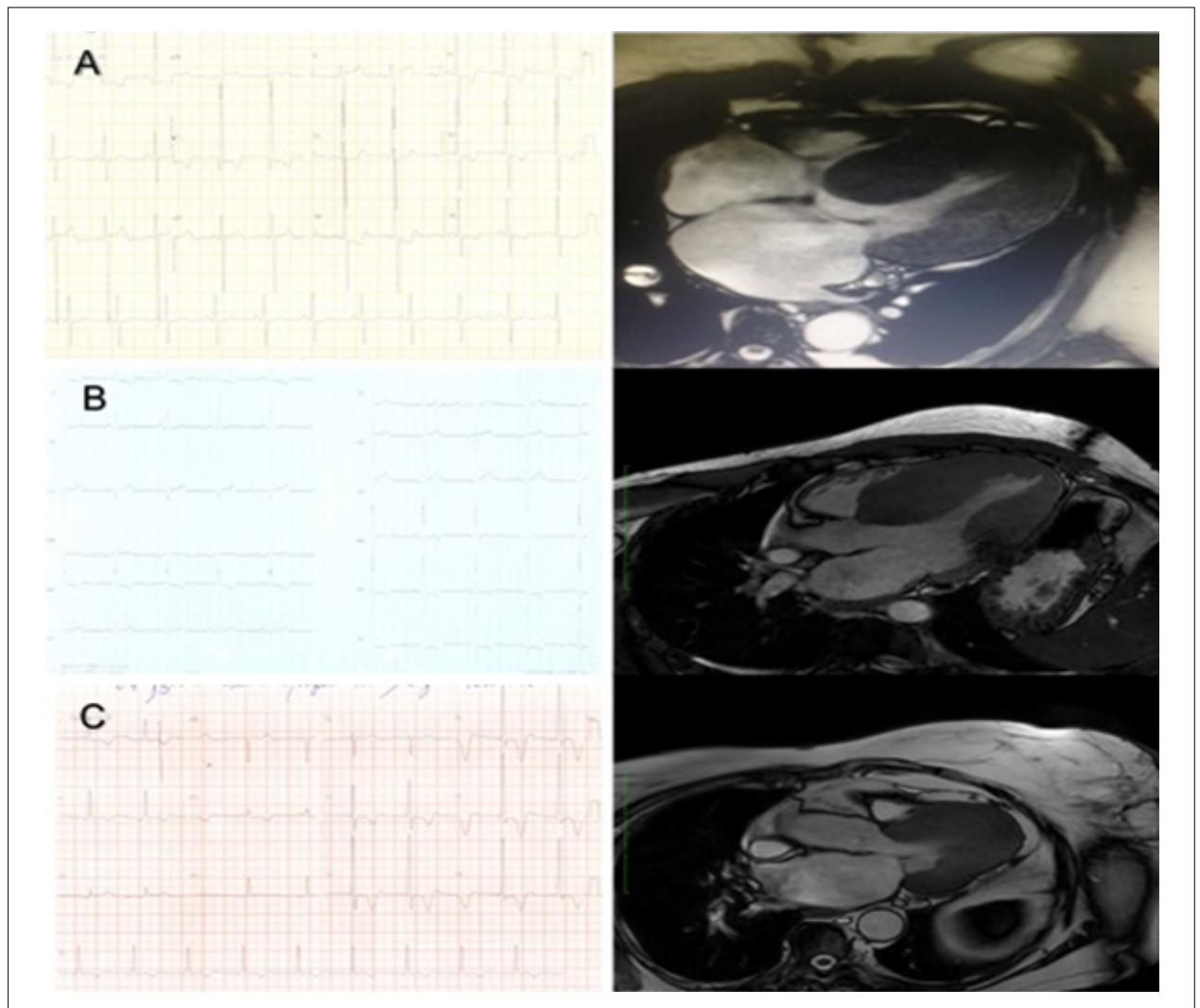


Figura 2 – A) E.D.S., sexo masculino, 35 anos. ECG: onda R em D1 de 35 mm e onda R em V5 de 29 mm. Ressonância compatível com hipertrofia concêntrica. Massa de fibrose de 128 g (maior massa de fibrose encontrada entre todos os pacientes analisados). B) M.L.S.F., sexo feminino, 60 anos. ECG: onda R em D1 de 23 mm e onda R em V5 de 22 mm. Ressonância compatível com hipertrofia septal. C) P.M., sexo masculino, 77 anos. ECG: onda R de 35 mm em V5 e onda T negativa de 12 mm com padrão de strain. Ressonância compatível com hipertrofia apical.

Resultados

Setenta pacientes foram analisados, sendo 55,9% do sexo feminino e 44,1% do masculino. A idade média foi 51,3 anos e variou de 20 a 81 anos. Dos seis padrões de localização de hipertrofia, somente foram encontrados três tipos: apical (10%), concêntrica (21%) e septal (69%). (Figura 3)

A maioria dos pacientes (81,4%) possuía realce tardio à ressonância magnética, sendo que a totalidade dos pacientes com hipertrofia concêntrica apresentou fibrose. Na quantificação da massa de fibrose em relação à localização da hipertrofia, a média foi superior (57,1 g) na hipertrofia concêntrica, quando comparada às demais localizações ($p = 0,001$). (Tabela 1, Figura 4)

A presença concomitante de hipertrofia de ventrículo direito pela ressonância magnética foi encontrada em 35,7% dos pacientes com hipertrofia concêntrica, apresentando significância estatística ($p = 0,0447$) em relação às hipertrofias septal e apical.

A hipertrofia apical apresentou maior frequência de fibrilação atrial (14,3%) e eixo cardíaco preservado em 100% dos casos, porém esses achados não foram significativos ($p = 0,7964$, $p = 0,6730$, respectivamente).

Em relação às sobrecargas ventriculares, houve maior prevalência tanto de sobrecarga ventricular esquerda (71,4%) como direita (21,4%) na hipertrofia concêntrica, sem significância estatística ($p = 0,1883$, $p = 0,2117$, respectivamente).

O padrão *strain* apresentou significância estatística entre os grupos de hipertrofia ($p < 0,0001$), estando presente em 100% dos casos de hipertrofia apical e 71,4% de hipertrofia concêntrica.

A sobrecarga atrial esquerda foi mais frequente na hipertrofia apical (42,9%), mas sem relação estatística significativa ($p = 0,4082$). Por outro lado, a sobrecarga atrial direita foi rara, ocorrendo somente em dois pacientes com hipertrofia septal.

Os bloqueios intraventriculares (bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo) foram infreqüentes nos três tipos de hipertrofia, sem diferença estatística entre os grupos. (Tabela 2, Figura 5)

A análise do tamanho da onda R na derivação DI mostrou maior média (15,6 mm) na hipertrofia concêntrica e menor na septal (10 mm), com diferença significativa entre os três grupos ($p = 0,0280$). Já na derivação V1, a onda R não apresentou diferença em seu tamanho ($p = 0,9563$).

A hipertrofia apical mostrou maior amplitude da onda R nas derivações V5 e V6, com médias de 26,9 mm e 26 mm, respectivamente, em comparação a hipertrofias septal e concêntrica, com significância estatística ($p = 0,0391$, $p = 0,0148$, respectivamente).

No que diz respeito à repolarização ventricular, a hipertrofia apical correlacionou-se com a maior negatividade de onda T em DI (-3,8 mm), V5 (-10,2 mm) e V6 (-7,9 mm), com significância estatística nas três derivações ($p < 0,001$). (Tabela 3)

Discussão

A análise do perfil dos portadores de CMH mostrou predomínio discreto do sexo feminino (55,9%), o que difere do relatado em outros estudos.²

A distribuição da hipertrofia miocárdica encontrada no estudo pela ressonância magnética mostrou predomínio da localização septal com 69% dos casos, seguida por 21% concêntrica e 10% apical, sendo semelhante à descrita na literatura.⁹ Os acometimentos médio-ventricular e lateral são raros, com prevalência de 1% a 2% dos casos, não tendo sido identificados neste estudo.¹⁰

A presença de realce tardio pela ressonância cardíaca confere pior prognóstico ao paciente com CMH. Moon JC et al.,¹¹ em um estudo prospectivo com 53 pacientes com CMH submetidos a ressonância magnética com gadolínio, concluíram que a presença de fibrose está relacionada com ocorrência de arritmias ventriculares, dilatação ventricular e morte súbita. Observou-se que a hipertrofia concêntrica possui maior massa de fibrose em relação aos outros tipos de hipertrofia. A amplitude da onda R em DI foi maior na hipertrofia concêntrica, detectando um possível padrão eletrocardiográfico correlacionado a essa localização.

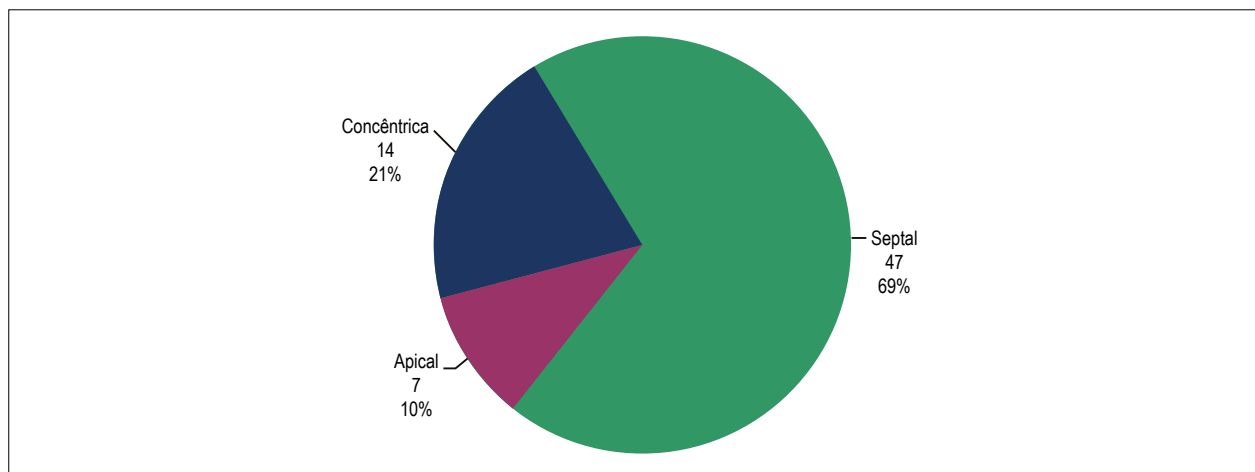


Figura 3 – Distribuição dos pacientes quanto à hipertrofia.

Tabela 1 – Mediana e percentis para massa e percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca, conforme localização de hipertrofia miocárdica

Variáveis		Apical	Concêntrica	Septal	Valor de p			
					K-W	AxC	AxS	CxS
Massa Fibrose (gramas)	Mediana (P25; P75)	0 (2; 27)	7 (40; 83,5)	0 (3,5; 15)	<,0001	0,0210	0,9974	< 0,0001
% Fibrose	Mediana (P25; P75)	0 (2; 20)	4 (20; 31,75)	0 (3; 13)	0,0014	0,1160	0,9998	0,0010

P25: Percentil 25; P75: Percentil 75. P-values: K-W: teste de Kruskal-Wallis; Comparações múltiplas entre os grupos: AxC: Apical x Concêntrico; AxS: Apical x Septal; CxA: Concêntrico x Apical pelo método de Dunn.

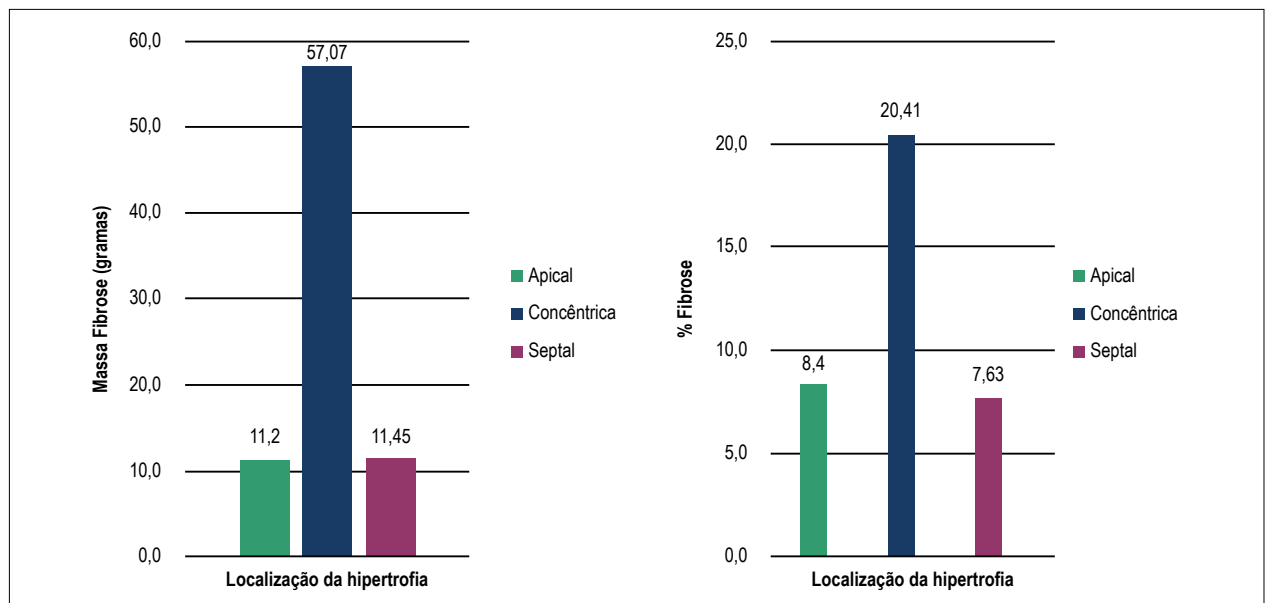


Figura 4 – Médias para massa e percentual de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca conforme localização de hipertrofia miocárdica.

Por outro lado, nas derivações V5 e V6, a amplitude da onda R medida em milímetros obteve correlação significativa com a hipertrofia apical, padrão concordante com o encontrado em outros estudos.¹² A média da onda R em V5 e V6 na região apical foi de 26 mm, o que é semelhante ao descrito por Yamaguchi et al.,¹² nos pacientes com hipertrofia apical confirmada pelo ecocardiograma. A análise da onda R em V1 não conseguiu demonstrar boa correlação com o padrão anatômico de acometimento.

A hipertrofia apical também foi relacionada à maior negatividade da onda T nas derivações DI, V5 e V6, com médias de -3,8 mm, -10,2 mm e -7,9 mm, respectivamente. Chen X et al.,¹³ analisaram 118 pacientes com CMH e observaram que ondas T negativas foram associadas à hipertrofia apical ($p = 0,009$), corroborando o presente estudo. As ondas T gigantes, descritas como inversão maior ou igual a 10 mm em qualquer derivação anterior, também foram associadas à hipertrofia apical, sendo essas encontradas nos pacientes do estudo nas derivações V5 e V6.^{14,15} A mesma relação foi descrita por Song et al.,¹⁵ em

estudo com 70 pacientes que também evidenciou correlação entre a onda T negativa profunda com a hipertrofia apical pela ressonância magnética ($p = 0,018$).

A respeito da análise do padrão de *strain* no ECG (alteração do segmento ST e onda T), demonstrou-se que esse achado eletrocardiográfico teve 100% de correlação com o padrão anatômico de acometimento apical do ventrículo esquerdo. Nos pacientes com hipertrofia concêntrica, foi encontrado esse padrão de alteração de repolarização ventricular em 71% dos casos, enquanto na forma septal, apenas 28%, com significância estatística. Kim et al.,¹⁶ encontraram nos 864 pacientes analisados com CMH a mesma correlação do padrão *strain* com hipertrofia apical; no entanto, essa foi avaliada pelo ecocardiograma ($p < 0,001$).¹⁶ A análise específica desse dado eletrocardiográfico e sua correlação com a ressonância nuclear magnética em CMH não foi encontrada na literatura.

A sobrecarga ventricular esquerda eletrocardiográfica foi mais frequente naqueles com padrão concêntrico (71%) que nas demais hipertrofias (42%), não havendo significância estatística

Tabela 2 – Frequência e percentuais para as variáveis tipo atributo conforme localização de hipertrofia miocárdica

Variáveis	Grupo	Apical	Concêntrica	Septal	Valor de p
Hipertrofia Ventricular Direita	Ausente	7 (100,0%)	9 (64,3%)	44 (89,8%)	0,0447
	Presente	0 (0,0%)	5 (35,7%)	5 (10,2%)	
Ritmo	FA	1 (14,3%)	1 (7,1%)	4 (8,2%)	0,7964
	Sinusal	6 (85,7%)	13 (92,9%)	45 (91,8%)	
Eixo Cardíaco	Desviado Esquerda	0 (0,0%)	2 (14,3%)	9 (18,4%)	0,6730
	Normal	7 (100,0%)	12 (85,7%)	40 (81,6%)	
SVE	Ausente	4 (57,1%)	4 (28,6%)	28 (57,1%)	0,1903
	Presente	3 (42,9%)	10 (71,4%)	21 (42,9%)	
Strain	Ausente	0 (0,0%)	4 (28,6%)	35 (71,4%)	< 0,0001
	Presente	7 (100,0%)	10 (71,4%)	14 (28,6%)	
SVD	Ausente	7 (100,0%)	11 (78,6%)	45 (93,8%)	0,1990
	Presente	0 (0,0%)	3 (21,4%)	3 (6,3%)	
BRE	Ausente	7 (100,0%)	14 (100,0%)	47 (95,9%)	1,0000
	Presente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,1%)	
BDASE	Ausente	7 (100,0%)	12 (85,7%)	43 (87,8%)	0,8548
	Presente	0 (0,0%)	2 (14,3%)	6 (12,2%)	
BRD	Ausente	7 (100,0%)	13 (92,9%)	47 (95,9%)	0,6634
	Presente	0 (0,0%)	1 (7,1%)	2 (4,1%)	
SAE	Ausente	4 (57,1%)	10 (71,4%)	38 (77,6%)	0,4615
	Presente	3 (42,9%)	4 (28,6%)	11 (22,4%)	
SAD	Ausente	7 (100,0%)	14 (100,0%)	47 (95,9%)	1,0000
	Presente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,1%)	

FA: fibrilação atrial; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; SVD: sobrecarga ventricular direita; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; SAE: sobrecarga atrial esquerda; SAD: sobrecarga atrial direita. P: valor para o teste de Fisher-Freeman-Halton.

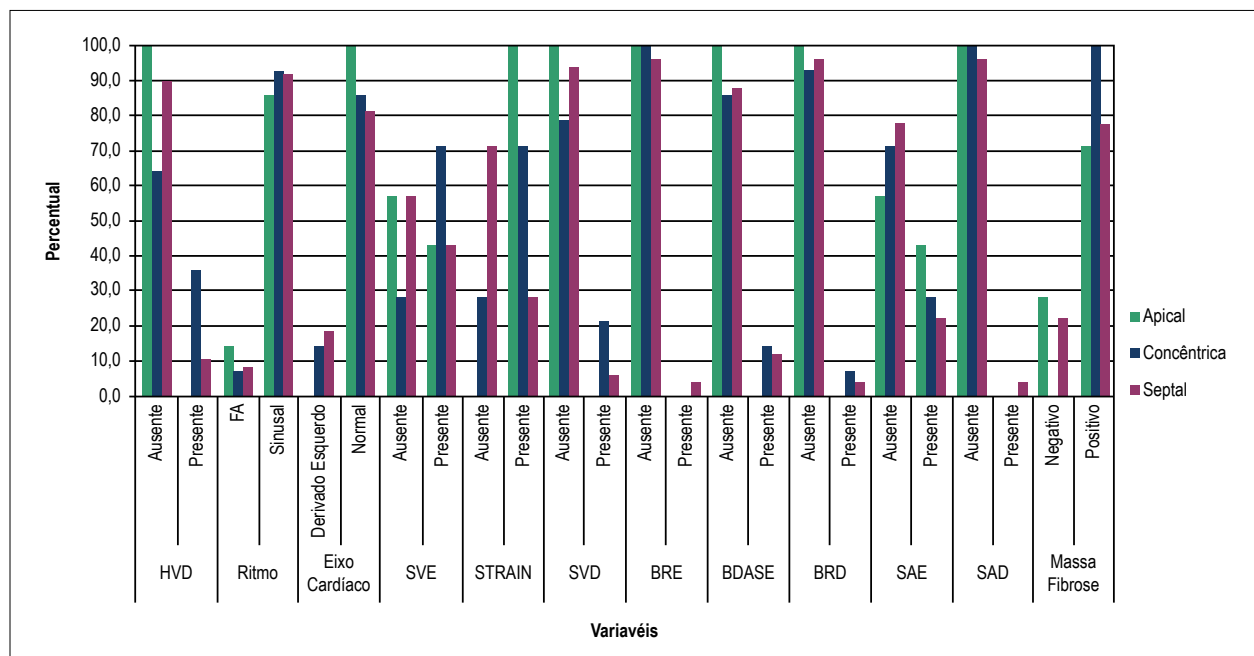


Figura 5 – Percentuais para as variáveis tipo atributo conforme localização de hipertrofia miocárdica. HVD: hipertrofia ventricular direita; FA: fibrilação atrial; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; SVD: sobrecarga ventricular direita; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; SAE: sobrecarga atrial esquerda; SAD: sobrecarga atrial direita.

Tabela 3 – Mediana e percentis para os resultados das variáveis contínuas conforme localização de hipertrofia miocárdica

Variáveis	Grupo	Apical	Concêntrica	Septal	Valor de p			
					K-W	AxC	AxS	CxS
R D1 (mm)	Mediana (P25, P75)	9 (11; 13)	9 (14; 19,5)	5,75 (8,5; 13)	0,0280	0,6870	0,2717	0,0444
R V1 (mm)	Mediana Mediana (P25, P75)	0 (1,5; 6)	0,88 (1,5; 4,13)	0,88 (1,75; 3,25)	0,9563			
R V5 (mm)	Mediana (P25, P75)	20 (22; 35)	12 (21,5; 27)	9 (15; 22,25)	0,0391	0,5481	0,0440	0,3785
R V6 (mm)	Mediana (P25, P75)	20 (25; 31)	9,75 (19; 21,75)	8,25 (13; 22)	0,0148	0,1577	0,0125	0,5619
T D1 (mm)	Mediana (P25, P75)	-4 (-3,5; -2)	-5,13 (-2,75; -1,88)	-2 (0; 2)	< 0,0001	0,9725	0,0032	0,0010
T V5 (mm)	Mediana (P25, P75)	-12 (-8; -6)	-6,63 (-4,5; -2)	-2,5 (2; 3,5)	< 0,0001	0,0487	0,0009	0,0040
T V6 (mm)	Mediana (P25, P75)	-9 (-7; -4)	-6 (-3; -2,5)	-3 (1; 2,5)	< 0,0001	0,0685	0,0016	0,0072

P25: Percentil 25; P75: Percentil 75. P-valores: K-W: teste de Kruskal-Wallis; Comparações múltiplas entre os grupos: AxC: Apical x Concêntrico; AxS: Apical x Septal; CxA: Concêntrico x Apical pelo método de Dunn.

entre essas correlações. Estudos anteriores somente avaliaram a presença ou ausência de critérios eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda sem comparar esse achado à localização da hipertrofia.^{6,17}

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Rodrigo Mello Lima pela disponibilização das imagens da ressonância cardíaca.

Conclusão

A importância do ECG como uma ferramenta inicial nos pacientes com CMH é confirmada pelo presente estudo que evidenciou padrões eletrocardiográficos que se correlacionam com a localização da hipertrofia pela ressonância magnética.

A maior amplitude de onda R em V5 e V6 e a inversão de onda T nas derivações DI, V5 e V6, já descritas em estudos prévios, foram relacionadas de forma significativa com a hipertrofia apical. A presença do padrão *strain* ao ECG, na suspeita de CMH, sugere hipertrofia apical pela ressonância magnética.

A hipertrofia concêntrica associou-se com ondas R amplas em DI e maior massa de fibrose na avaliação pela ressonância magnética.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paixão GMM, Veronesi HE, Silva HAGP, Alencar Neto JN, Maldí CP, Correia EB; Obtenção de dados: Paixão GMM, Veronesi HE, Silva HAGP, Alencar Neto JN, Maldí CP, Aguiar Filho LF, França FFAC; Análise e interpretação dos dados: Paixão GMM, Veronesi HE, Silva HAGP, Alencar Neto JN, Aguiar Filho LF, França FFAC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Paixão GMM, Aguiar Filho LF, Pinto IME, França FFAC, Correia EB.

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

- Correia EB, Borges Filho R. Cardiomiopatia hipertrófica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2011;21(1):21-9.
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Hear J. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Ryan MP, Cleland JG, French JA, Joshi J, Choudhury L, Chojnowska L, et al. The standard electrocardiogram as a screening test for hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2015;76(10):689-94. PMID: 7572626.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124(24):783-831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.

5. Moro E, D'angelo G, Nicolosi G, Mimo R, Zanuttini D. Long-term evaluation of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. Correlation between quantitative echocardiographic assessment of apical hypertrophy and clinical-electrocardiographic findings. *Eur Heart J*. 1995;16(2):210-7. PMID: 7744093.
6. Delcrè SD, Di Donna P, Leuzzi S, Miceli S, Bisi M, Scaglione M, et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol*. 2015;167(3):1038-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.074.
7. Pastore C, Pinho J, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho H, Kruse J, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 suppl):1-23. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160054>.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. PMID: 11815441.
9. Albanesi Filho FM, Lopes JS, Diamant JDA, Castier MB, Alexandre J, Assad R, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy associated with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(2):139-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998000800009>.
10. Manes Albanesi F. Apical hyperthrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(2):91-5. PMID: 8734867.
11. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1561-7. PMID: 12742298.
12. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol*. 1979;44(3):401-12. PMID: 573056.
13. Chen X, Zhao S, Zhao T, Lu M, Yin G, Jiang S, et al. T-wave inversions related to left ventricular basal hypertrophy and myocardial fibrosis in non-apical hypertrophic cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol*. 2014;83(2):297-302. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.025.
14. Chen X, Zhao T, Lu M, Yin G, Xiangli W, Jiang S, et al. The relationship between electrocardiographic changes and CMR features in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30 Suppl 1:55-63. doi: 10.1007/s10554-014-0416-x.
15. Song BG, Yang HS, Hwang HK, Kang GH, Park YH, Chun WJ, et al. Correlation of electrocardiographic changes and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy detected by cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):31-5. doi: 10.1002/clc.22062.
16. Kim S, Oh Y, Nam G, Choi K, Kim DH, Song J, et al. Morphological and electrical characteristics in patient with hypertrophic cardiomyopathy: quantitative analysis of 864 Korean Cohort. *Yonsei Med J*. 2015;56(6):1515-21. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1515.
17. Delcrè SD, Di Donna P, Leuzzi S, Miceli S, Bisi M, Scaglione M, et al. Relationship of ECG findings to phenotypic expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):1038-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.074.



Construção e Validação Psicométrica do HIPER-Q para Avaliar o Conhecimento de Pacientes Hipertensos em Reabilitação Cardíaca

Development and Psychometric Validation of HIPER-Q to Assess Knowledge of Hypertensive Patients in Cardiac Rehabilitation

Rafaella Zulianello dos Santos,¹ Christiani Decker Batista Bonin,¹ Eliara Ten Caten Martins,¹ Moacir Pereira Junior,¹ Gabriela Lima de Melo Ghisi,³ Kassia Rosangela Paz de Macedo,² Magnus Benetti¹

Centro da Ciência da Saúde e do Esporte - Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC),¹ Florianópolis, SC; Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,² São José, SC – Brasil; Toronto Rehabilitation Institute - University Health Network,³ Toronto – Canada

Resumo

Fundamento: A ausência de instrumentos capazes de mensurar o nível de conhecimento de pacientes hipertensos em programas de reabilitação cardíaca sobre sua doença reflete a carência de recomendações específicas para esses pacientes.

Objetivo: Construir e validar um questionário para avaliar o conhecimento de hipertensos em programas de reabilitação cardíaca sobre sua doença.

Métodos: foram avaliados 184 hipertensos, com média de idade de $60,5 \pm 10$ anos, 66,8% homens. A reprodutibilidade foi avaliada pelo cálculo do coeficiente de correlação intraclassa, utilizando-se as situações do método de teste-reteste. A consistência interna foi avaliada pelo alfa de Cronbach, e a validade do construto pela análise fatorial exploratória.

Resultados: A versão final do instrumento apresentou 17 questões dispostas em áreas de importância para a educação do paciente. O instrumento proposto apresentou um índice de clareza de 8,7 (0,25). O valor do coeficiente de correlação intraclassa foi de 0,804 e do alfa de Cronbach 0,648. A análise fatorial revelou cinco fatores associados às áreas de conhecimento. No que diz respeito à validade de critério, os pacientes com maior escolaridade e maior renda familiar apresentaram maior conhecimento sobre a hipertensão. **Conclusão:** O instrumento possui índice de clareza satisfatório e validade adequada, podendo ser utilizado para avaliar o conhecimento de hipertensos participantes de programas de reabilitação cardíaca. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):60-67)

Palavras-chave: Hipertensão / prevenção & controle; Reabilitação; Educação em Saúde; Estudos de Validação como Assunto.

Abstract

Background: The absence of instruments capable of measuring the level of knowledge of hypertensive patients in cardiac rehabilitation programs about their disease reflects the lack of specific recommendations for these patients.

Objective: To develop and validate a questionnaire to evaluate the knowledge of hypertensive patients in cardiac rehabilitation programs about their disease.

Methods: A total of 184 hypertensive patients (mean age 60.5 ± 10 years, 66.8% men) were evaluated. Reproducibility was assessed by calculation of the intraclass correlation coefficient using the test-retest method. Internal consistency was assessed by the Cronbach's alpha and the construct validity by the exploratory factorial analysis.

Results: The final version of the instrument had 17 questions organized in areas considered important for patient education. The instrument proposed showed a clarity index of 8.7 (0.25). The intraclass correlation coefficient was 0.804 and the Cronbach's correlation coefficient was 0.648. Factor analysis revealed five factors associated with knowledge areas. Regarding the criterion validity, patients with higher education level and higher family income showed greater knowledge about hypertension.

Conclusion: The instrument has a satisfactory clarity index and adequate validity, and can be used to evaluate the knowledge of hypertensive participants in cardiac rehabilitation programs. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):60-67)

Keywords: Hypertension / prevention & control; Rehabilitation; Health Education; Validation Studies as Topic.

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

Correspondência: Rafaella Zulianello dos Santos •

Av. Engenheiro Max de Souza, 890 apt. 303. CEP 88080-000, Coqueiros, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: rafaella.zulianello@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/2017, revisado em 19/07/2017, aceito em 31/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20170183

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo, resultantes tanto do envelhecimento da população quanto das mudanças epidemiológicas relativas às doenças,¹ com contribuição significativa para os altos custos em saúde.² Dentre essas enfermidades, está a hipertensão arterial sistêmica (HAS), condição clínica multifatorial associada a alterações funcionais, estruturais e metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.³

A HAS é um grave problema de saúde pública, afetando cerca de um bilhão de pessoas.⁴ Em um importante estudo,⁵ a HAS aparece como o principal fator de risco mundial, além de estar associada a 9,4 milhões de mortes globais ao ano.⁵ No Brasil, estima-se que a prevalência de HAS esteja entre 22 e 42% da população adulta.⁶

Dentre os tratamentos recomendados para as enfermidades cardiovasculares, está a reabilitação cardíaca (RC), abordagem multidisciplinar para a prevenção secundária,⁷ que reduz efetivamente a recorrência de eventos e mortalidade cardiovascular.⁸ A maioria dos benefícios da RC deve-se a mudanças de condutas e, como tal, a educação do paciente é considerada uma das principais medidas a ser promovida.⁹⁻¹²

Neste sentido, o controle eficaz da HAS depende da compreensão do paciente sobre sua condição e tratamento.¹³ Portanto, aqueles que passam por um processo educacional têm melhores condições de participar efetivamente de seus cuidados de saúde. Assim, o conhecimento do paciente hipertenso sobre sua doença faz parte do sucesso terapêutico, que passa a ser corresponsável pelo tratamento.^{9,14,15}

Entretanto, há poucos instrumentos validados capazes de fornecer informações precisas sobre o componente educacional de hipertensos. Alguns não têm como foco a RC,¹⁶⁻¹⁹ enquanto outros apenas incluem questões que os autores julgaram relevantes, sem serem submetidos por um processo de validação psicométrica.^{13-15,20-23}

Neste contexto, esta lacuna no conhecimento torna-se passível de investigação, uma vez que instrumentos de avaliação são recursos importantes em programas educativos. Esses instrumentos possibilitam tanto conhecer as necessidades educacionais dos indivíduos⁹ quanto o diagnóstico de determinadas condições envolvendo o paradigma saúde-doença, passíveis de mudanças.¹⁰ Deste modo, o objetivo deste estudo foi construir e validar psicometricamente o instrumento para avaliar o conhecimento sobre sua doença em hipertensos participantes de programas de RC (HIPER-Q).

Métodos

Concepção e procedimentos

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sob o protocolo número 159.213/2012. O estudo apresenta delineamento transversal com caráter observacional.

O primeiro passo nessa pesquisa foi o desenvolvimento de uma revisão de literatura para identificar os conhecimentos

considerados mais relevantes sobre a HAS para os hipertensos.^{3,24} A pesquisa bibliográfica foi baseada em artigos publicados a partir de banco de dados PubMed entre janeiro de 2010 até setembro de 2016.

O questionário foi elaborado e revisado por uma comissão de 17 profissionais especialistas na saúde com experiência em RC. Esses realizaram uma análise de conteúdo e de clareza, verificando se o novo instrumento era adequado para aplicação em uma amostra de hipertensos em programas de RC. Os itens foram refinados com base nas sugestões desses profissionais.

O segundo passo foi um estudo piloto para verificar a aplicabilidade e reprodutibilidade do instrumento, bem como avaliar a compreensão dos pacientes sobre os itens (clareza). Foi utilizada uma amostra por conveniência de hipertensos que participassem de programas de RC. Os resultados foram utilizados para refinar ainda mais o HIPER-Q. Os pacientes do estudo piloto não compuseram a amostra de validação psicométrica.

O terceiro passo foi a validação psicométrica. A ferramenta refinada foi aplicada em uma amostra maior, também selecionada por conveniência e composta por hipertensos que participavam de programas de RC da Clínica de Cardiologia e Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica – Cardiosport, Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte da Clínica (NCME) e Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC). Os dados foram coletados no período de novembro de 2015 a maio de 2016.

Participantes

Os pacientes do grupo do estudo piloto e do grupo de validação psicométrica foram recrutados nos programas de RC citados anteriormente desde que atendessem aos critérios de inclusão propostos: ter diagnóstico clínico de HAS, ter 18 anos ou mais, ser participante de um programa de RC por um período superior a um mês e que aceitasse participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, de acordo com a Resolução CNS 466/12. Foram excluídos do estudo pacientes com alterações cognitivas que dificultassem o preenchimento do questionário, ou seja, que não demonstrassem entendimento mínimo sobre o que era perguntado nas características sociodemográficas, conforme percepção do avaliador treinado.

Mensurações

Para avaliar a clareza, solicitou-se que os participantes do estudo piloto classificassem cada item do questionário em uma escala²⁵ que varia de 1 (não é claro) a 10 (muito claro). Estes pacientes também responderam ao HIPER-Q, em duas ocasiões distintas, com o intervalo de 14 dias, para análise da reprodutibilidade do instrumento. Os pacientes que participaram na validação psicométrica foram caracterizados de acordo com sexo, idade, nível educacional, comorbidades, tempo de RC, fatores de risco cardíaco e história clínica. Todas as características foram relatadas pelos pacientes.

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra para a análise psicométrica foi realizado com base em Hair e Anderson²⁶ cuja recomendação

é de uma amostra de mínima de 10 participantes por item, e/ou, pelo menos, 100 participantes. Uma vez que o questionário possui 17 itens, uma amostra de 170 hipertensos pode ser considerada suficiente.

A reprodutibilidade teste-reteste do instrumento foi avaliada no grupo do estudo piloto pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Os itens devem atender ao padrão mínimo recomendado – CCI superior a 0,7.^{27,28}

Para investigar as propriedades psicométricas da nova ferramenta, a consistência interna, validade de critério e a estrutura fatorial foram avaliadas. Primeiro, a consistência interna foi avaliada no grupo de validação psicométrica pelo alfa de Cronbach, refletindo a correlação interna entre os itens e fatores.²⁶ Valores superiores a 0,60 são geralmente considerados aceitáveis.²⁹ Em segundo lugar, a validade de critério foi avaliada relacionando as pontuações do HIPER-Q com o nível educacional dos pacientes e a renda familiar, usando a correlação de Spearman.

Em terceiro lugar, a estrutura dimensional (e também a validade de construto) foi averiguada por meio da análise fatorial exploratória. Foi utilizado o método de componentes para a extração dos fatores, considerando-se apenas aqueles que tinham autovalores > 1,0. Quando necessário, foi realizada a exclusão de itens do questionário com cargas fatoriais baixas (< 0,35).

Após a seleção dos fatores, uma matriz de correlação foi gerada, em que as associações entre itens e fatores foram observadas por meio de cargas fatoriais maiores que 0,30 em apenas um fator. O método utilizado foi o promax - interpretação da matriz.³⁰ Para análise da validade de critério, foi utilizada a correlação de Spearman.

Finalmente, foi realizada uma análise descritiva do HIPER-Q utilizando-se média e desvio padrão para variáveis com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil para variáveis com distribuição não normal. Para verificar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Devido à não normalidade dos dados, foram utilizados teste de qui-quadrado para verificar associação entre as pontuações do HIPER-Q com base nas características sociodemográficas e clínicas dos pacientes. A mediana da pontuação total foi calculada para refletir o conhecimento total dos pacientes.

Foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) Versão 20 (IBM Inc. 2011, NYC) e adotou-se o nível de significância de 5% para todos os testes.

Resultados

Participantes

Para a validação de conteúdo, foram consultados 17 profissionais da saúde com experiência em RC, dos quais seis (35,3%) eram médicos, seis fisioterapeutas (35,3%), dois enfermeiros (11,8%), dois educadores físicos (11,8%) e um nutricionista (5,9%). Para o teste piloto, 30 hipertensos participantes de programas de RC foram selecionados por conveniência para responder ao instrumento, dos quais 11 (22%) eram do sexo feminino, com idade média de 62 ± 8 anos.

Para o estudo de validação psicométrica, 184 pacientes hipertensos com média de idade de 60,5 ± 10 anos, com tempo mediano de diagnóstico de 08 (18) anos completaram o HIPER-Q. Destes, 101 pacientes (54,9%) eram aposentados. As características destes participantes são apresentadas na Tabela 1.

Desenvolvimento do HIPER-Q

A revisão da literatura relacionada à educação em saúde para hipertensos em programas de RC revelou consistência entre as fontes consultadas. A primeira versão de HIPER-Q foi redigida com base na literatura. Foram construídos 19 itens, englobando sete áreas de importância para a educação do paciente: autocuidado, tratamento, diagnóstico, exercício físico, conceito e fisiopatologia, sinais e sintomas e fatores de risco. Semelhante a outros instrumentos educacionais,^{12,31} para cada item, uma opção de resposta é considerada a mais correta e pontuada com 3 pontos, e uma opção de resposta é considerada parcialmente correta e pontuada com 1 ponto. As outras 2 opções de resposta – opção incorreta e opção “não sei” – correspondem a zero (sem pontuação). Conforme a classificação apresentada na Tabela 2, a soma da pontuação é calculada para representar o conhecimento total médio, com uma pontuação máxima de 51 pontos que representa o conhecimento perfeito.

Validação de clareza

Verificou-se que 79% dos especialistas consideraram claras as regras de construção referentes à fonte dos itens e à análise teórica dos itens, conteúdo e semântica, com mediana das notas de clareza de 8,5 (0,75) pontos. Entretanto, a maioria dos itens avaliados apresentou comentários no contexto semântico. Cada item foi amplamente discutido entre os autores, sendo realizadas as alterações sugeridas pelos especialistas. Para a finalização do questionário, esse foi reapresentado aos mesmos profissionais, com as sugestões acatadas, a fim de gerar a segunda versão, que obteve 96% de concordância dos itens avaliados e mediana das notas de clareza de 9,54 (0,30) pontos.

Teste piloto

Os 30 participantes tiveram um tempo médio de preenchimento do instrumento de 15,4 ± 2,2 minutos. Quanto à avaliação da clareza, o valor mediano foi de 8,7 (0,25) pontos. Nenhum item apresentou escores de clareza inferior a 7,0 pontos, indicando que a população alvo compreendeu o questionário.

Reprodutibilidade teste-reteste

O CCI total do instrumento demonstrou um resultado de 0,804, obtido por meio dos escores finais de teste e reteste.²⁷ Os itens “Ainda sobre a Hipertensão Arterial Sistêmica podemos afirmar que” e “Qual a dieta mais adequada para pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica?”, apresentaram valores de CCI inferiores a 0,7 (0,43 e 0,58 respectivamente), sendo excluídos na versão final do instrumento,²⁷ que passou a contar então com 17 questões. Os valores do CCI de cada questão são apresentados na Tabela 3.

Tabela 1 – Características socioeconômicas e clínicas dos hipertensos (n = 184), e pontuações do HIPER-Q (mediana e intervalo interquartil) segundo essas características

Variável	Categoria	n(%)	Escore do HIPER-Q Mediana (IQ)	p [†]
Sexo	Masculino	123(66,8)	25 (10)	0,033*
	Feminino	61(33,2)	27 (8,5)	
Comorbidades	DAC	149(81)	25 (8,5)	0,033*
	Dislipidemias	149(81)	25 (8,5)	0,127
	IM	127(69)	24 (8)	0,003*
	DM	52(28,3)	25 (10)	0,493
	DAOP	24(13)	27 (10)	0,805
	AVE	23(12,5)	26 (11)	0,928
	Tabagismo	03(1,6)	26 (0,0)	0,998
	DPOC	02(1,1)	35 (0,)	0,539
Procedimentos cardiológicos	Angioplastia	116(63)	24 (7,5)	0,019*
	Cirurgia cardíaca	53(28,8)	23 (8)	0,275
	IECA	65(35,3)	28 (10,5)	0,768
	Bloqueadores adrenérgicos (α e β)	56(30,4)	28 (10,75)	0,186
Classe de medicação anti-hipertensiva	Antagonista da Angiotensina II	52(28,3)	25 (9)	0,669
	Diuréticos	21(11,4)	27 (14)	0,820
	Bloqueadores dos canais de Cálcio	05(2,7)	29 (17)	0,195
	Não sabem	15(8,2)	22 (7,75)	0,755
Número de medicamentos anti-hipertensivos	0	37(20,1)	22 (7)	0,993
	1	108(58,7)	26 (10)	
	2	36(19,6)	28 (9,75)	
	3	2(1,1)	23 (0,0)	
Tipo de Reabilitação	Pública	162(88)	25 (9)	0,274
	Privada	22(12)	32,5 (10,25)	
Tempo de reabilitação	De 01 a 06 meses	105(47,3)	26 (9)	0,317
	De 06 a 12 meses	10(4,5)	22 (14,25)	
	De 12 a 24 meses	17(7,7)	27 (10)	
	Acima de 24 meses	51(23)	27 (10)	
	Até 01	09 (4,9)	22 (8,5)	
Renda familiar (salário)	De 01 a 05	94(51,1)	25,5 (9)	0,023*
	De 05 a 10	42(22,8)	26 (8)	
	De 10 a 20	32(17,4)	31 (14,5)	
	Acima de 20	07(3,8)	35 (11)	
	Nunca esteve na escola	08(4,3)	20 (8,75)	
	Fundamental incompleto	59(32,1)	25 (7)	
Grau de escolaridade	Fundamental completo	20(10,9)	27 (6,5)	0,002*
	Médio incompleto	16(8,7)	22,5 (4,75)	
	Médio completo	35(19)	27 (11)	
	Superior incompleto	13(7,1)	31 (14)	
	Superior completo	30(16,3)	31,5 (14,25)	
	Pós-graduação	3(1,6)	36 (0,0)	

*IQ: intervalo interquartil; DAC: doença arterial coronariana; IM: infarto do miocárdio; DM: diabetes mellitus; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; AVE: acidente vascular encefálico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; † qui-quadrado; * p < 0,05.*

Tabela 2 – Classificação do nível de conhecimento do paciente segundo escores do HIPER-Q

Soma dos Escores	Percentual	Classificação do conhecimento
De 46 – 51 pontos	90 – 100%	Ótimo
De 36 – 45 pontos	70 – 89%	Bom
De 25 – 35 pontos	50 – 69%	Aceitável
De 15 – 24 pontos	30 – 49%	Pouco conhecimento
< 15 pontos	Abaixo de 30%	Conhecimento insuficiente

Tabela 3 – Pontuação do HIPER-Q por item (n = 184) e coeficiente de correlação intraclasse por item (n = 30)

Área	Questões	HIPER-Q Escore por item Mediana (IQ)	CCI
Autocuidado	9. Se algum profissional da saúde verificar que sua pressão arterial está alterada, você deve	3 (0)	0,72
	15. Sobre a auto medida da pressão arterial é correto afirmar	0 (1)	0,96
	17. Sobre o autocuidado do paciente com hipertensão arterial sistêmica é correto afirmar que:	1 (3)	0,79
Tratamento	6. Qual o tratamento ideal utilizado para reduzir os níveis de pressão arterial?	1 (2)	0,75
	14. Quais desses medicamentos têm como função reduzir os níveis de pressão arterial	3 (2)	0,80
Diagnóstico	5. Dos itens abaixo relacionados quais os mais precisos no diagnóstico da Hipertensão Arterial Sistêmica?	1 (1)	0,82
	16. Sobre a síndrome do jaleco branco é correto afirmar	0 (3)	0,85
Exercício Físico	4. O exercício físico para pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica deve:	1 (3)	0,81
	8. A prática de exercícios físicos é contraindicada quando o paciente:	1 (3)	0,76
	10. Com base no seu conhecimento sobre Hipertensão Arterial Sistêmica, responda:	3 (0)	0,81
	11. Quais as alterações favoráveis o portador de Hipertensão arterial sistêmica poderá adquirir com a prática regular de exercícios físicos?	1 (3)	0,82
Conceito e Fisiopatologia	1. A Hipertensão Arterial Sistêmica é:	1 (3)	0,80
	13. Quais as principais consequências da Hipertensão Arterial Sistêmica não tratada?	3 (2)	0,76
Sinais e sintomas	3. Em relação aos sintomas da Hipertensão Arterial Sistêmica marque a alternativa correta:	1 (3)	0,81
Fatores de risco	2. Qual grupo de fatores abaixo tem maior influência no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica?	3 (2)	0,81
	7. Quais os valores de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica são respectivamente recomendados para pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica?	1 (3)	0,75
	12. Sobre o estresse, podemos dizer que:	1 (3)	0,78

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IQ: intervalo interquartil.

Validação psicométrica

O HIPER-Q foi administrado em participantes de programas de RC, e os valores médios por item são apresentados na tabela 3. O instrumento na totalidade apresentou uma consistência interna moderada, com o alfa de Cronbach = 0,648.

Com relação à validade de critério, a pontuação total do HIPER-Q foi relacionada com as variáveis sociodemográficas escolaridade e renda familiar. Foram encontradas correlações positivas fracas entre o nível de conhecimento e escolaridade ($\rho = 0,346$; $p < 0,001$) e renda familiar ($\rho = 0,176$; $p = 0,017$).

A estrutura dimensional foi avaliada pela análise fatorial exploratória de fatores. O teste de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO = 0,669) bem como o de esfericidade de Bartlett (χ^2

2066,56; $p < 0,001$) indicaram que os dados são apropriados para análise fatorial. Cinco fatores foram extraídos, que, juntos, responderam por 51,1% da variância total dos itens, cujos autovalores foram maiores que 1,1. A Tabela 4 apresenta os pesos dos fatores para cada item. O fator 1 reflete as “condições gerais”, sendo responsável por 18,8% da variância total, enquanto os demais fatores obtiveram menor contribuição nessa variância. O fator 2 reflete o “tratamento”; o fator 3 reflete o “exercício físico”, o fator 4 reflete os “fatores de risco” e o fator 5 reflete o “autocuidado”.

Análise descritiva

O instrumento revelou um escore total mediano de 26 (10) pontos. Na classificação dos pacientes, observou-se elevada prevalência do conhecimento tipo “aceitável”, com 44,6%

Tabela 4 – Estrutura fatorial do HIPER-Q, classificado por cargas

Item	Área	Fatores				
		1	2	3	4	5
17	Autocuidado	0,825				
6	Tratamento	0,792				
5	Diagnóstico	0,745				
11	Exercício físico	0,664				
1	Conceito e fisiopatologia	0,477				
14	Tratamento		0,646			
13	Conceito e fisiopatologia		0,631			
3	Sinais e sintomas		0,525			
16	Diagnóstico			0,734		
4	Exercício físico			0,63		
8	Exercício físico				0,635	
7	Fatores de risco				0,534	
12	Fatores de risco				0,470	
2	Fatores de risco				0,328	
10	Exercício físico					0,684
9	Autocuidado					0,580
15	Autocuidado					0,426

dos pacientes. Os itens em que os pacientes apresentaram maior conhecimento foram: “Se algum profissional da saúde verificar que sua pressão arterial está alterada, você deve”, “Com base no seu conhecimento sobre Hipertensão Arterial Sistêmica, responda” e “Qual grupo de fatores abaixo tem maior influência no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica?” Os itens em que os pacientes apresentaram menor conhecimento foram: “Sobre a auto medida da pressão arterial é correto afirmar”, “Sobre a síndrome do jaleco branco é correto afirmar” e “Dos itens abaixo relacionados quais os mais precisos no diagnóstico da Hipertensão Arterial Sistêmica?” Em relação as áreas de conhecimento, os pacientes apresentaram maior conhecimento nas áreas de conhecimento sobre a “doença” e “conceito e fisiopatologia”. As áreas em que os pacientes apresentaram menor conhecimento foram “diagnóstico” e “sinais e sintomas”.

Como mostrado na Tabela 1, maior conhecimento sobre a HAS esteve associado com as comorbidades doença arterial coronariana ($p < 0,001$), dislipidemias ($p = 0,006$), infarto do miocárdio ($p < 0,001$) e doença arterial obstrutiva periférica ($p = 0,004$). Ainda, angioplastia ($p < 0,001$) ou cirurgia cardiológica ($p = 0,002$) prévia esteve associada com maior conhecimento sobre a doença.

Discussão

A educação do paciente é um dos componentes centrais da RC e é necessária para promover a compreensão sobre estratégias de prevenção secundária e aderência ao tratamento.^{9,28,31} Neste estudo, uma nova ferramenta para avaliar o conhecimento de hipertensos participantes de

programas de RC foi desenvolvida e validada psicometricamente por de um processo rigoroso. De maneira geral, clareza, consistência interna, confiabilidade, estrutura dimensional e validade de critério foram estabelecidas e demonstraram que o HIPER-Q é um instrumento válido e útil na avaliação do conhecimento do paciente hipertenso sobre sua doença.

O primeiro dado do estudo a ser considerado é o índice de clareza gerado pelos profissionais e pacientes que determinou que o instrumento proposto é de fácil compreensão para a população avaliada.^{31,32} Segundo, comparando-se a análise fatorial relatada em estudos semelhantes,^{12,31,33} o HIPER-Q apresentou conformidade com a disposição dos fatores e itens, sendo que, em cada um dos cinco fatores, predominaram itens com similaridade em relação às áreas do conhecimento. Os fatores foram agrupados em termos de estabilidade, interpretação das áreas e princípios básicos das regras de construção, a fim de elaborar um construto confiável e consistente. Os fatores abrangeram uma quantidade diversificada de itens em cada domínio, entretanto correlacionadas entre si, o que pode ser explicado pela HAS ser caracterizada como uma doença sistêmica e multifatorial.^{3,24}

Os resultados da consistência interna (alfa de Cronbach = 0,648) foram congruentes com aqueles apresentados em outros estudos envolvendo instrumentos que avaliam o conhecimento de hipertensos sobre sua doença^{19,34-36} e também com outros trabalhos de mesma estrutura^{12,33} demonstrando que há uma correlação adequada entre os itens do questionário. No entanto, o HIPER-Q foi validado em programas de RC com características diferentes, públicos e privados, e isso pode ter afetado o valor do alfa (não tão alto quanto ao de estudos similares).

No que diz respeito à validade de critério, escolaridade e renda familiar se relacionaram com conhecimento sobre a HAS. Estes achados sinalizam que fatores socioeconômicos são determinantes do conhecimento em saúde, conforme já demonstrado.^{12,22,31,33}

O presente estudo também avaliou o nível de conhecimento dos pacientes da amostra, que tiveram uma classificação geral de conhecimento classificada como aceitável. Os resultados encontrados no presente estudo, sustentado por outros autores,^{13,18-21} refletem a importância de avaliar o conhecimento em saúde e de elaborar hipóteses que elucidem quais são os fatores determinantes nas lacunas de informação. Logo, a educação do paciente é um componente importante dos programas de RC^{9,28} e está relacionada com o sucesso da autogestão da doença, bem como suas mudanças de comportamento.³³

Não foram encontrados na literatura vigente estudos longitudinais que comprovem a influência do maior conhecimento sobre a HAS sobre desfechos como pior prognóstico ou mortalidade. Logo, espera-se que o HIPER-Q possa ser útil para estudos futuros com esta finalidade. Trabalhos realizados com outras doenças crônicas apresentam resultados promissores neste sentido, onde o fator educação relacionado ao diagnóstico em questão pode ser determinante no controle de fatores de risco como sedentarismo, tabagismo e continuidade do tratamento clínico, o que poderia levar à redução no quadro de comorbidades, nos custos em saúde até mesmo na mortalidade.^{34,35}

Neste contexto, observa-se no Brasil a carência de instrumentos para mensurar o conhecimento sobre a doença em participantes de RC.³¹ A maioria dos estudos encontrados apenas desenvolveram questões que julgaram relevantes sobre a HAS^{13,14,20-23} sem a adequação da validação psicométrica, demonstrados no presente estudo.^{25,36} Outros trabalhos validados não são específicos para avaliar o conhecimento de hipertensos em RC.^{16-19,37-39} Assim, o presente trabalho, visou disponibilizar aos profissionais de saúde, um instrumento que permite estabelecer estratégias educacionais voltadas para as necessidades reais dos pacientes,^{12,31} que poderá auxiliar na avaliação e no planejamento do processo educacional de hipertensos em programas de RC.

É necessário cautela na interpretação destes achados. Em primeiro lugar, os resultados não são generalizáveis, uma vez que a amostra foi selecionada por conveniência além de terem sido recrutados apenas três programas de RC, o que reduz o alcance dos desfechos. Em segundo lugar, o instrumento construído, em essência, é baseado em consensos e diretrizes, que vislumbram uma série de temas sobre a HAS que os programas de RC pesquisados podem não abranger. Em terceiro lugar, ainda que todos os avaliados sejam provenientes de programas de RC, trata-se de serviços diferentes (público versus privado). Logo, o tipo de abordagem utilizada em cada programa pode ter influenciado os resultados. Em quarto lugar, o presente instrumento não foi construído com as técnicas de *plain language*, ou linguagem simples, o

que pode ter causado dificuldades na interpretação dos itens e possivelmente afetado os resultados.³⁶ Em quinto lugar, o presente trabalho não atingiu a amostra recomendada de 50 avaliados no procedimento de teste-reteste³⁶. Em sexto lugar, não foram descritas as formações profissionais dos pacientes, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos uma vez que participantes possuísem formação médica e/ou em outras áreas da saúde poderiam elevar o grau de acerto das respostas. Além disso, futuras pesquisas são necessárias para avaliar se o HIPER-Q é sensível a alterações longitudinais avaliando o conhecimento dos pacientes antes e após sua participação em programas de RC.

Conclusão

Este estudo demonstrou que o HIPER-Q apresentou confiabilidade, consistência e validade suficientes, apoiando a sua utilização em estudos futuros para avaliar o conhecimento de pacientes com HAS em programas de RC. Espera-se que esta ferramenta possa suportar a avaliação do componente educacional de programas de RC e identificar conhecimentos compatíveis com as necessidades de informações dos hipertensos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos RZ, Ghisi GLM, Benetti M; Obtenção de dados: Santos RZ, Bonin CDB; Análise e interpretação dos dados: Santos RZ, Bonin CDB, Martins ETC, Ghisi GLM, Macedo KRP; Análise estatística: Santos RZ, Pereira Junior M; Redação do manuscrito: Santos RZ, Bonin CDB, Martins ETC, Pereira Junior M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos RZ, Ghisi GLM, Macedo KRP, Benetti M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rafaella Zulianello dos Santos pela Universidade do Estado de Santa Catarina.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) sob o número de protocolo 159.213/2012. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa1406656.
2. Myers L, Mendis S. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(1):23-8. doi: 10.1016/j.jegh.2013.09.007.
3. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83. doi: 10.5935/abc.20160163.
4. Ibrahîm MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380(9841):611-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60861-7.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2014 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, 2015. [Acesso em 2016 ago 17]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>.
7. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 1):1-31. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S003>.
8. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 5;(1):CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub3.
9. Kayaniyl S, Arden CI, Winstanley J, Parsons C, Brister S, Oh P, et al. Degree and correlates of cardiac knowledge and awareness among cardiac inpatients. *Patient Educ Couns*. 2009;75(1):99-107. doi: 10.1016/j.pec.2008.09.005.
10. Hacıhasanoğlu R, Gözüm S, Çapık C. Validity of the Turkish version of the medication adherence self-efficacy scale-short form in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(3):241-8. doi: 10.5152/akd.2012.068.
11. Buckley JP, Furze G, Doherty P, Speck L, Connolly S, Hinton S, et al. BACPR scientific statement: British standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart*. 2013;99(15):1069-71. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303460.
12. Bonin CD, dos Santos RZ, Ghisi GL, Vieira AM, Amboni R, Benetti M. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):364-73. doi: 10.5935/abc.20140032.
13. Dawes MG, Kaczorowski J, Swanson G, Hickey J, Karwalajtys T. The effect of a patient education booklet and BP 'tracker' on knowledge about hypertension. A randomized controlled trial. *Fam Pract*. 2010;27(5):472-8. doi: 10.1093/fampra/cmq048.
14. Strelec MA, Pierin AM, Mion D Jr. The influence of patient's consciousness regarding high blood pressure and patient's attitude in face of disease controlling medicine intake. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(4):349-54. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2003001200002>.
15. Almas A, Godil SS, Lalani S, Samani ZA, Khan AH. Good knowledge about hypertension is linked to better control of hypertension; a multicenter cross sectional study in Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes*. 2012 Oct 24;5:579. doi: 10.1186/1756-0500-5-579.
16. Batalla Martínez C, Blanquer Laguarda A, Ciurana Misol R, García Soldevilla M, Jordi Cases E, Pérez Callejón A, et al. Cumplimiento de la prescripción farmacológica em pacientes hipertensos. *Aten Primaria*. 1984;1(4):185-91.
17. Martins D, Gor D, Teklehaimanot S, Norris K. High blood pressure knowledge in an urban African-American community. *Ethn Dis*. 2001;11(1):90-6. PMID: 11289257.
18. Leblanc ME, Cloutier L, Veiga EV. Knowledge and practice outcomes after home blood pressure measurement education programs. *Blood Press Monit*. 2011;16(6):265-9. doi: 10.1097/MBP.0b013e32834b667a.
19. Peters RM, Templin TN. Measuring blood pressure knowledge and self-care behaviors of African Americans. *Res Nurs Health*. 2008;31(6):543-52. doi: 10.1002/nur.20287.
20. Familoni BO, Ogun SA, Aina AO. Knowledge and awareness of hypertension among patients with systemic hypertension. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(5):620-4. PMID: 15160976.
21. Vieira AJ, Cohen LW, Mitchell CM, Sloane PD. High blood pressure knowledge among primary care patients with known hypertension: a North Carolina Family Medicine Research Network (NC-FM-RN) study. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(4):300-8. doi: 10.3122/jabfm.2008.04.070254.
22. Sanne S, Muntner P, Kawasaki L, Hyre A, DeSalvo KB. Hypertension knowledge among patients from an urban clinic. *Ethn Dis*. 2008;18(1):42-7. PMID: 18447098.
23. Adams OP, Carter AO. Knowledge, attitudes, practices, and barriers reported by patients receiving diabetes and hypertension primary health care in Barbados: a focus group study. *BMC Fam Pract*. 2011;12:135. doi: 10.1186/1471-2296-12-135.
24. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(17):1809.
25. Pasquali L. *Psicometria: teoria dos testes na psicologia e na educação*. Rio de Janeiro: Vozes; 2003. p. 109-25.
26. Hair JF, Anderson RE. *Multivariate data analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1998. p. 475-518.
27. Dancy CP, Reidy J. *Statistics without maths for Psychology: using SPSS for Windows*. 3rd ed. London: Prentice Hall; 2005. p. 414-50.
28. Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, Evans MF, Oh P. Development and psychometric validation of a scale to assess information needs in cardiac rehabilitation: The INCR Tool. *Patient Educ Couns*. 2013;91(3):337-43. doi: 10.1016/j.pec.2013.01.007.
29. Nunnally JP. *Psychometric theory*. New York: McGraw-Hill; 1978.
30. Kaiser HF. The application of electronic computers to factor analysis. *Educ Psychol Meas*. 1960;20(1):141-51. doi: 10.1177/001316446002000116.
31. Ghisi GL, Durieux A, Manfro WC, Herdy AH, Andrade A, Benetti M. Construction and validation of the CADE-Q for patient education in cardiac rehabilitation programs. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6):813-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000045>.
32. Martins GA. Sobre confiabilidade e validade. *Revista Brasileira de Gestão e Negócios (RBCN)*. 2006;8(20):1-12.
33. Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, Evans MF, Oh P. Development and psychometric validation of the second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q II). *Patient Educ Couns*. 2015;98(3):378-83. doi: 10.1016/j.pec.2014.11.019.
34. Schwarzer R, Lippke S, Luszczynska A. Mechanisms of health behavior change in persons with chronic illness or disability: the health action process approach (HAPA). *Rehabil Psychol*. 2011;56:161-70. doi: 10.1037/a0024509.
35. Ghisi GL, Abdallah F, Grace SL, Thomas S, Oh P. A systematic review of patient education in cardiac patients: do they increase knowledge and promote health behavior change? *Patient Educ Couns*. 2014;95(2):160-74. doi: 10.1016/j.pec.2014.01.012.
36. Terwee CB, Bot SD, de Boer MV, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012.
37. Erkoc SB, Isikli B, Metintas S, Kalyoncu C. Hypertension Knowledge-Level Scale (HK-LS): a study on development, validity and reliability. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(3):1018-29. doi: 10.3390/ijerph9031018.
38. Chatziefstratiou AA, Giakoumidakis K, Fotos NV, Baltopoulos G, Brokaki-Pananoudaki H. Translation and validation of the Greek version of the hypertension knowledge-level scale. *J Clin Nurs*. 2015;24(23-24):3417-24. doi: 10.1111/jocn.12906.
39. Kim MT, Song HJ, Han HR, Song Y, Nam S, Nguyen TH, et al. Development and validation of the high blood pressure-focused health literacy scale. *Patient Educ Couns*. 2012;87(2):165-70. doi: 10.1016/j.pec.2011.09.005.



Troponinas I Sensíveis em Pacientes com Dor Torácica – Associação com Lesões Coronarianas Significativas e Variação em Insuficiência Renal Crônica

Sensitive Troponin I Assay in Patients with Chest Pain – Association with Significant Coronary Lesions with or Without Renal Failure

Alexandre de Matos Soeiro, Danielle Menosi Gualandro, Aline Siqueira Bossa, Cindel Nogueira Zullino, Bruno Biselli, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Carlos Vicente Serrano Jr., Mucio Tavares de Oliveira Junior

Unidade Clínica de Emergência - InCor – HCFMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar de apresentar maior sensibilidade em comparação às troponinas convencionais, as troponinas sensíveis apresentam menor especificidade, principalmente em pacientes com insuficiência renal.

Objetivo: Avaliar os valores de troponina I sensível em pacientes com dor torácica, relacionando-os à presença de lesões coronarianas significativas.

Métodos: Estudo retrospectivo, unicêntrico e observacional. Foram incluídos 991 pacientes, divididos em dois grupos: com (N = 681) ou sem lesão coronariana (N = 310). Para análise posterior, os pacientes foram separados em outros dois grupos: com (N = 184) ou sem insuficiência renal (N = 807). A troponina utilizada pertence ao kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics). A análise foi feita por curva ROC para identificar a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana. As associações foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados: Cerca de 52% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana da amostra foi de 63 anos. A área sob a curva ROC entre os valores de troponina e lesões coronarianas significativas foi de 0,685 (IC 95%: 0,65 - 0,72). Em pacientes sem e com insuficiência renal, as áreas sob a curva foram 0,703 (IC 95%: 0,66 - 0,74) e 0,608 (IC 95%: 0,52 - 0,70), respectivamente. Os melhores pontos de corte para discriminar a presença de lesão coronária significativa foram: 0,605 ng/dL (sensibilidade de 63,4%, especificidade de 67%) no grupo geral, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 62,7% e especificidade de 71%) em pacientes sem insuficiência renal e 0,515 ng/dL (sensibilidade de 80,6% e especificidade de 42%) no grupo com insuficiência renal crônica.

Conclusão: Na população avaliada de pacientes com dor torácica, a troponina I sensível apresentou boa correlação com lesões coronarianas significativas quando acima de 0,605 ng/dL. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observamos uma queda importante de especificidade na correlação dos valores com lesões coronarianas graves. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):68-73)

Palavras-chave: Troponina I; Dor no Peito; Doença da Artéria Coronariana; Insuficiência Renal Crônica Biomarcadores.

Abstract

Introduction: Despite having higher sensitivity as compared to conventional troponins, sensitive troponins have lower specificity, mainly in patients with renal failure.

Objective: Study aimed at assessing the sensitive troponin I levels in patients with chest pain, and relating them to the existence of significant coronary lesions.

Methods: Retrospective, single-center, observational. This study included 991 patients divided into two groups: with (N = 681) and without (N = 310) significant coronary lesion. For posterior analysis, the patients were divided into two other groups: with (N = 184) and without (N = 807) chronic renal failure. The commercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra assay (Siemens Healthcare Diagnostics) was used. The ROC curve analysis was performed to identify the sensitivity and specificity of the best cutoff point of troponin as a discriminator of the probability of significant coronary lesion. The associations were considered significant when $p < 0.05$.

Results: The median age was 63 years, and 52% of the patients were of the male sex. The area under the ROC curve between the troponin levels and significant coronary lesions was 0.685 (95% CI: 0.65 – 0.72). In patients with or without renal failure, the areas under the ROC curve were 0.703 (95% CI: 0.66 – 0.74) and 0.608 (95% CI: 0.52 – 0.70), respectively. The best cutoff points to discriminate the presence of significant coronary lesion were: in the general population, 0.605 ng/dL (sensitivity, 63.4%; specificity, 67%); in patients without renal failure, 0.605 ng/dL (sensitivity, 62.7%; specificity, 71%); and in patients with chronic renal failure, 0.515 ng/dL (sensitivity, 80.6%; specificity, 42%).

Conclusion: In patients with chest pain, sensitive troponin I showed a good correlation with significant coronary lesions when its level was greater than 0.605 ng/dL. In patients with chronic renal failure, a significant decrease in specificity was observed in the correlation of troponin levels and severe coronary lesions. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):68-73)

Keywords: Troponin I; Chest Pain; Coronary Artery Disease; Renal Insufficiency, Chronic; Biomarkers.

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

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro •

Rua João Moura, 870, apto 192b. CEP 05412-002, Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artigo recebido em 05/01/2017, revisado em 25/07/2017, aceito em 27/07/2017

Introdução

Nos últimos anos, a cardiologia tem presenciado o desenvolvimento constante de inúmeros biomarcadores. Dentre eles, destacam-se as troponinas contemporâneas sensíveis e as troponinas ultrasensíveis (tropo-US), atualmente em grande expansão no Brasil e na Europa.¹

No entanto, apesar do enorme ganho em sensibilidade, permitindo detectar precocemente e com mínimo limiar a presença de lesão miocárdica em pacientes com dor torácica na unidade de emergência, houve uma redução da especificidade, fazendo com que diversos pacientes com problemas não cardiológicos ou não coronarianos sejam submetidos à terapia antitrombótica e, por vezes, estratificação coronária invasiva, de forma desnecessária e até mesmo prejudicial.²⁻⁵ O valor adequado de troponina a ser considerado para correta interpretação do quadro clínico depende das características do doente e do kit de troponina utilizado, devendo idealmente ser individualizado para cada serviço.^{2-4,6}

Dessa forma, desenvolvemos este estudo com o objetivo de avaliar os valores de troponina I sensível contemporânea em pacientes com dor torácica, relacionando-os à presença de lesões coronarianas significativas, na presença ou não de insuficiência renal crônica na amostra selecionada.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo, unicêntrico e observacional. Incluíram-se 991 pacientes com dor torácica admitidos entre maio de 2013 e maio de 2015 no setor de emergência em um centro terciário de cardiologia de alta complexidade.

Foram incluídos todos os pacientes com dor torácica submetidos à cineangiografiografia (suspeita de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST). Presença de supradesnivelamento do segmento ST foi o único critério de exclusão utilizado. Lesão coronária significativa foi considerada quando $\geq 70\%$ na cineangiografiografia. Insuficiência renal crônica foi estabelecida quando creatinina $> 1,5$ mg/dl.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: com (N = 681) ou sem lesão coronariana significativa (N = 310). Para análise posterior de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), os pacientes foram separados em outros dois grupos: com insuficiência renal (N = 184) ou sem insuficiência renal crônica (N = 807).

A troponina sensível contemporânea utilizada pertence ao kit comercial ADVIA Centaur® TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA) com valor de percentil 99 de 0,04 ng/ml. O fluxograma de atendimento de todos os pacientes com dor torácica preencheu os critérios estabelecidos pela última diretriz da *American Heart Association*.⁷⁻⁹ Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST foi definida como presença de dor torácica associada às alterações eletrocardiográficas ou elevação/queda de troponina na internação ou,

na ausência desses, quadro clínico e fatores de risco compatíveis com angina instável (dor torácica ao repouso ou aos mínimos esforços, severa ou ocorrendo em padrão em crescendo). O valor de troponina considerado foi o mais elevado durante a internação, antes da realização da cineangiografiografia, seguindo o protocolo de coleta de 6 em 6 horas do marcador da instituição.

Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, história familiar para doença coronária precoce, doença arterial coronária crônica, infarto agudo do miocárdio prévio, creatinina, infradesnivelamento do segmento ST ou inversão de onda T ao eletrocardiograma.

O trabalho foi submetido ao comitê de ética e pesquisa e aprovado por ele. O termo de consentimento livre e esclarecido foi preenchido por todos os pacientes incluídos no estudo.

Análise estatística

A análise foi feita por curva ROC para identificar a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana significativa. Foi utilizado intervalo de confiança (IC) de 95%. Tal análise foi realizada para a população geral e separadamente para pacientes com ou sem insuficiência renal crônica.

Análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada através de porcentagens. As variáveis contínuas de distribuição não normal foram descritas através de medianas e intervalos interquartis, ao passo que as de distribuição normal, através de médias e desvios-padrão. A comparação entre grupos foi realizada através de qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, quando o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov mostrava distribuição normal, as variáveis eram calculadas utilizando teste T não-pareado. Caso a distribuição não seguisse o padrão de normalidade, utilizamos o teste Mann-Whitney U. Foram incluídas na análise univariada ambos os cortes de troponina analisados (percentil 99 do método e melhor ponto de corte encontrado no estudo). A comparação foi realizada entre pacientes com *versus* sem lesão coronariana significativa.

A análise multivariada foi realizada por regressão logística, sendo considerado significativo $p < 0,05$. Foram consideradas como variáveis na análise todas as características basais apresentadas na Tabela 1 que apresentaram significância estatística na análise univariada regressiva. A avaliação multivariada foi efetuada separadamente para ambos os cortes de troponina analisados (percentil 99 do método e melhor ponto de corte encontrado no estudo).

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa SPSS v. 10.0.

Resultados

A mediana de idade foi de 63 anos e cerca de 52% eram do sexo masculino. A área sob a curva ROC entre os valores de troponina e lesões coronarianas significativas foi de 0,685 (IC 95%: 0,65 - 0,72). Em pacientes sem e com insuficiência renal, as áreas sob a curva foram, respectivamente, de 0,703

(IC 95%: 0,66 - 0,74) e 0,608 (IC 95%: 0,52 - 0,70). Os melhores pontos de corte para discriminar a presença de lesão coronária significativa foram: no grupo geral, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 63,4%, especificidade de 67%, valor preditivo positivo de 65,9%, valor preditivo negativo de 64,7%, acurácia de 65,3% e razão de verossimilhança de 1,9); em pacientes sem insuficiência renal, 0,605 ng/dL (sensibilidade de 62,7%, especificidade de 71%, acurácia de 66,9% e razão de verossimilhança de 2,2); e no grupo com insuficiência renal crônica, 0,515 ng/dL (sensibilidade de 80,6%, especificidade de 42%, acurácia de 61,3% e razão de verossimilhança de 1,4) (Figura 1). Na população geral, o valor de 0,05 ng/dL (imediatamente superior ao percentil 99) apresentou sensibilidade de 93,7% e especificidade de 23%. Em pacientes com insuficiência renal crônica para alcance de especificidade de 67% (idem grupo geral), foi necessária elevação do valor de troponina para 1,58 ng/dL.

Em 143 pacientes, a troponina encontrava-se negativa e, em 40,6% desse grupo, foram observadas lesões significativas à coronariografia. Ainda em pacientes com troponina negativa, em 10,5% houve infradesnivelamento de ST/inversão de onda T ao eletrocardiograma. Utilizando o cateterismo como padrão-ouro, o diagnóstico de síndrome coronariana aguda foi confirmado pelo cateterismo cardíaco em 68,7% dos casos de pacientes admitidos por dor torácica. Em 9,1% dos pacientes sem lesões significativas na coronariografia e com troponina positiva, o diagnóstico de síndrome coronariana aguda foi confirmado por ressonância cardíaca. As características basais da população estudada e a análise univariada entre os grupos encontram-se na Tabela 1.

Na análise multivariada, considerando-se o percentil 99 do método, observaram-se diferenças significativas entre os grupos com e sem lesão coronariana em relação a tabagismo (OR = 1,58, $p = 0,002$), infradesnivelamento de ST/inversão de onda T (OR = 2,05, $p < 0,0001$) e positividade da troponina (OR = 3,39, $p < 0,0001$), respectivamente. Já considerando o melhor ponto de corte da troponina encontrado no estudo, observaram-se diferenças significativas entre os grupos com e sem lesão coronariana em relação a sexo masculino (OR = 1,35, $p = 0,039$), tabagismo (OR = 1,64,

$p = 0,001$), infradesnivelamento de ST/inversão de onda T (OR = 2,22, $p < 0,0001$) e positividade da troponina (OR = 3,39, $p < 0,0001$), respectivamente. Os resultados da análise multivariada são apresentados na Tabela 2.

Discussão

O estudo apresentado mostrou dados importantes reproduzidos na população brasileira que condizem com os resultados de publicações recentes na literatura. Observou-se em 31,3% dos pacientes positividade da troponina sem associação com achados angiográficos coronarianos. Além disso, valores melhores de especificidade somente foram alcançados com corte de 0,605 ng/dL, cerca de 15 vezes o percentil 99 do método. Quando avaliado o subgrupo de pacientes com insuficiência renal, esse valor torna-se ainda maior, criando uma barreira ainda mais ampla para sua correta interpretação.

Em trabalho publicado em 2012 derivado do *Scottish Heart Health Extended Cohort*, foram coletadas amostras sanguíneas e aferidas dosagens de troponina-T. Os resultados mostraram que, em uma população de 15340 pessoas, cerca de 31,7% dos homens e 18,1% das mulheres apresentam troponina-T elevada sem nenhuma manifestação clínica no momento da coleta, ressaltando o problema de especificidade do método. Houve correlação entre a positividade e o pior prognóstico em longo prazo ($p < 0,0001$), assim como já relatado em outros estudos.^{4,10-12} Essa prevalência de positividade de troponina não relacionada à coronariopatia aguda é similar à encontrada em nosso estudo, apesar de termos avaliado especificamente pacientes com dor torácica.

De maneira semelhante, outro estudo de coorte prospectiva com 6304 pacientes, que apresentaram dor torácica e compareceram a serviços de emergência, mostrou que, em 39% dos casos diagnosticados como não coronarianos, houve positividade de troponina-T.¹³

Irfan et al.,¹⁴ publicaram um estudo observacional e multicêntrico com 1181 pacientes internados por causas não cardíacas em que se observou positividade da troponina-T

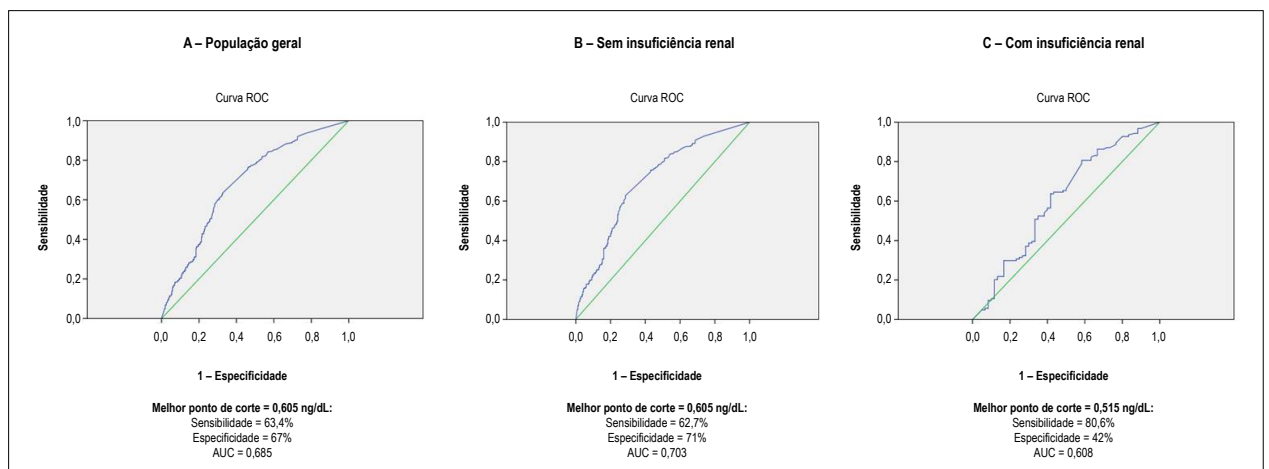


Figura 1 – Curva ROC identificando a sensibilidade e a especificidade do melhor ponto de corte da troponina como discriminador de probabilidade de lesão coronariana significativa. AUC: área sob a curva.

Tabela 1 – Característica basais e análise univariada comparando os pacientes com versus sem lesão coronariana significativa

	Lesões coronarianas ≥ 70%		P
	Presente (N = 681)	Ausente (N = 310)	
Sexo masculino (%)	72,10%	65,10%	0,018 [#]
Idade (mediana)	62,9 ± 11,30	63,9 ± 13,23	0,202 ^π
Diabetes mellitus (%)	38,82%	40%	0,725 [#]
Hipertensão arterial (%)	79,30%	84,80%	0,038 [#]
Doença coronária crônica (%)	13,70%	14,50%	0,724 [#]
Dislipidemia (%)	51,00%	50,00%	0,797 [#]
HF de DAC precoce (%)	12,50%	10,60%	0,404 [#]
IAM prévio (%)	39,70%	36,10%	0,284 [#]
Tabagismo (%)	43,50%	31,30%	< 0,0001 [#]
Creatinina (mg/dL) (média)	1,31 ± 1,20	1,32 ± 1,25	0,896 [*]
Infra-ST / Inversão de onda T	36,30%	18,70%	< 0,0001 [#]
Troponina + / Percentil 99	91,50%	72,60%	< 0,0001 [#]
Troponina + / Melhor ponto de corte	63,40%	32,60%	< 0,0001 [#]

HF: história familiar; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; Infra-ST: infradesnivelamento do segmento ST; #: teste Qui-quadrado; *: teste T não-pareado; π: teste Mann-Whitney U.

Tabela 2 – Análise multivariada comparando os pacientes com versus sem lesão coronariana significativa: A. Utilizando percentil 99 do kit de troponina; B. utilizando o melhor ponto de corte de troponina encontrado no estudo

A			
	OR	IC (95%)	p
Sexo masculino (%)	1,32	0,99 - 1,76	0,052
Hipertensão arterial (%)	0,81	0,55 - 1,18	0,272
Tabagismo (%)	1,58	1,18 - 2,14	0,002
Infra-ST / Inversão de onda T	2,05	1,47 - 2,88	< 0,0001
Troponina + / Percentil 99	3,39	2,32 - 4,94	< 0,0001
B			
	OR	IC (95%)	p
Sexo masculino (%)	1,35	1,02 - 0,180	0,039
Hipertensão arterial (%)	0,89	0,60 - 1,31	0,548
Tabagismo (%)	1,64	1,21 - 2,22	0,001
Infra-ST / Inversão de onda T	2,22	1,58 - 3,12	< 0,0001
Troponina + / Melhor ponto de corte	3,39	2,53 - 4,54	< 0,0001

Infra-ST: infradesnivelamento do segmento ST; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

em até 15% dos indivíduos. Entre os fatores principais relacionados a essa elevação inesperada, encontrou-se a presença de disfunção renal como um dos fatores que influenciaram de forma significativa. Além disso, mais uma vez, pacientes com troponina elevada apresentaram maior risco de morte (HR = 3,0; p = 0,02).¹⁴

Especificamente em idosos acima de 75 anos, a troponina-T foi avaliada no contexto de dor torácica e sendo aferida com 0 e 3-4 horas. Cerca de 27% dos pacientes foram classificados com

síndrome coronariana aguda. A sensibilidade e a especificidade encontradas nessa população foram de 88% e 38%, respectivamente. Quanto maior o valor inicial ou o incremento (principalmente absoluto) em medidas subsequentes, maior foi a especificidade encontrada.¹⁵ Esse valor de especificidade chega a ser superior ao nosso encontrado na população geral, provavelmente devido à maior inclusão de pacientes com outras cardiopatias em conjunto, já que pertencemos a um centro terciário de referência.

O conceito de variação de valores de troponinas sensíveis ou ultrasensíveis em diferentes medidas é algo que também vem sendo estudado e de maneira consecutiva tenta-se estabelecer correlação entre amplitude de variabilidade e probabilidade de doença coronariana. Além disso, a amplitude pode ser relativa (expressa em porcentagens) ou absoluta, com possíveis implicações e interpretações distintas.¹

Estudo retrospectivo publicado em 2014, incluindo 1054 pacientes com dor torácica, avaliou a questão da variabilidade relacionada à troponina-T. Cerca de 40% dos pacientes apresentaram pelo menos uma medida alterada. Mesmo com variação maior que 20% em relação à inicial, a especificidade não foi maior que 70%.¹⁶

Avaliando especificamente o mesmo kit de troponina sensível contemporânea utilizado neste estudo, Bonaca et al.,¹⁷ em 2013 publicaram um estudo comparando a troponina I contemporânea sensível versus a troponina-I em 381 pacientes com dor torácica na emergência. Como resultado, os autores observaram valores de sensibilidade dos dois kits de 94% vs. 97% e valores preditivos negativos de 98% vs. 99%, respectivamente, sem diferença significativa.¹⁷ Outro estudo semelhante com 1807 pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST, mostrou não haver diferença significativa em termos de prognóstico quando comparada a positividade da troponina I contemporânea sensível versus a troponina-I.¹⁸ Diferentemente do encontrado nesses estudos, nosso trabalho mostrou com o mesmo kit sensibilidade menor e especificidade próxima a 23% quando utilizado o percentil 99 do método. Tal achado mostra a importância de se avaliar a população em cada centro, respeitando suas individualidades específicas.

Seguindo a mesma linha, meta-análise publicada em 2014 com 17 estudos e 8644 pacientes com dor torácica comparou o uso da troponina-T com a troponina convencional. Observaram-se, respectivamente, diferenças quanto à sensibilidade (88,4% vs. 74,9%, $p < 0,001$) e à especificidade (81,6% vs. 93,8%, $p < 0,001$). Apesar desse aumento em sensibilidade com a troponina-T, o número de pacientes com diagnóstico final de infarto do miocárdio e a necessidade de testes adicionais de isquemia não foram diferentes entre os grupos, mostrando não haver uma vantagem clínica adicional até o momento com o uso das troponinas-T.²

Por último, a validação de novos kits de troponinas já foi realizada em alguns estudos.^{1,19,20} Trabalho conduzido em 2015 comparou 7 kits de troponinas contemporâneas sensíveis e troponina-T em 2813 pacientes com dor torácica, com (16%) e sem disfunção renal. Dentre os pacientes com nefropatia, somente em cerca de 45-80% daqueles com troponina positiva, o diagnóstico final foi de infarto do miocárdio. O *cut-off* ótimo variou entre 1,9 e 3,4 vezes o da população geral para detecção de coronariopatia aguda. Avaliando somente o mesmo kit de troponina contemporânea sensível incluída neste estudo, em cerca de 27% daqueles com troponina positiva, o diagnóstico final de infarto miocárdico foi descartado. A área sob a curva da acurácia desse kit reduziu de 0,92 para 0,87 ($p = 0,013$),

comparando a população geral com os pacientes com disfunção renal.¹⁹ Essa elevação de *cut-off* é condizente com o achado em nosso estudo, claramente apresentando redução da especificidade nesse grupo de pacientes com nefropatia.

Limitações

Apesar da grande casuística, este estudo é retrospectivo (o que impede o cegamento da análise), unicêntrico e apresenta um número muito maior de pacientes sem insuficiência renal crônica do que com disfunção renal. Além disso, utilizamos somente um kit de troponina e a maior parte da casuística é de pacientes do sexo masculino.

Conclusão

Na população avaliada de pacientes com dor torácica, a troponina I sensível apresentou boa associação com lesões coronarianas significativas quando acima de 0,605 ng/dL. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observamos uma queda importante de especificidade na associação dos valores com lesões coronarianas graves.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Gualandro DM, Biselli B, Soeiro MCFA, Leal TCAT; Obtenção de dados: Soeiro AM, Bossa AS, Zullino CN, Biselli B, Soeiro MCFA, Leal TCAT; Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM, Gualandro DM; Análise estatística: Soeiro AM, Gualandro DM, Soeiro MCFA; Obtenção de financiamento: Soeiro AM; Redação do manuscrito: Soeiro AM, Leal TCAT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soeiro AM, Serrano Jr. CV, Oliveira Junior MT.

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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo CAAE 38511114.7.0000.0068. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. *Circulation*. 2016;134(7):547-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021886.
2. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169(1):6-16. e6. doi: 10.1016/j.ahj.2014.10.007.
3. Freund Y, Chenevier-Gobeaux C, Bonnet P, Claessens YE, Allo JC, Doumenc B, et al. High-sensitivity versus conventional troponin in the emergency department for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Crit Care*. 2011;15(3):R147. doi: 10.1186/cc10270.
4. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35(5):271-81. doi: 10.1093/eurheartj/eh406.
5. Aldous S, Mark Richards A, George PM, Cullen L, Parsonage WA, Flaws D, et al. Comparison of new point-of-care troponin assay with high sensitivity troponin in diagnosing myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):182-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.026.
6. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart*. 2015;101(13):1041-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307288.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. Erratum in: *Circulation*. 2013;128(25):e481.
8. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910. doi: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0.
9. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LA, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150107.
10. Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Abellán L, Ventura S, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart*. 2014 Oct;100(20):1591-6. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305440.
11. Aldous S, Pemberton C, Richards AM, Troughton R, Than M. High-sensitivity troponin T for early rule-out of myocardial infarction in recent onset chest pain. *Emerg Med J*. 2012;29(10):805-10. doi: 10.1136/emmermed-2011-200222.
12. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, Flaws D, Parsonage W, Aldous S, et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-hour/1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134(20):1532-1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022677.
13. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(10012):2481-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00391-8.
14. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med*. 2012;125(5):491-498.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.031.
15. Borna C, Frosted KL, Ekelund U. Predictive role of high sensitivity troponin T within four hours from presentation of acute coronary syndrome in elderly patients. *BMC Emerg Med*. 2016 Jan 4;16:1. doi: 10.1186/s12873-015-0064-z.
16. Sajeev JK, New G, Roberts L, Menon SK, Gunawan F, Wijesundera P. High sensitivity troponin: does the 50% delta change alter clinical outcomes in chest pain presentations to the emergency room? *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:170-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.074.
17. Bonaca MP, Ruff CT, Kosowsky J, Conrad MJ, Murphy SA, Sabatine MS, et al. Evaluation of the diagnostic performance of current and next-generation assays for cardiac troponin I in the BWH-TIMI ED Chest Pain Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(3):195-202. doi: 10.1177/2048872613486249.
18. Bonaca MP, O'Malley RG, Murphy SA, Jarolim P, Conrad MJ, Braunwald E, et al. Prognostic performance of a high-sensitivity assay for cardiac troponin I after non-ST elevation acute coronary syndrome: Analysis from MERLIN-TIMI 36. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):431-40. doi: 10.1177/2048872614564081.
19. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131(23):2041-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245.
20. Sittichanbuncha Y, Srichaoren P, Tangkulpanich P, Sawanyawisuth K. The appropriate troponin T level associated with coronary occlusions in chronic kidney disease patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Aug 4;11:1143-7. doi: 10.2147/TCRM.S85671.



Respostas Cardíacas e Musculoesqueléticas aos Efeitos do Tilt Test Passivo e Ativo em Indivíduos Saudáveis

Cardiac and Musculoskeletal Responses to the Effects of Passive and Active Tilt Test in Healthy Subjects

Rogério Ferreira Liporaci, Marcelo Camargo Saad, Julio César Crescêncio, Fabiana Marques, Debora Bevilacqua-Grossi, Lourenço Gallo-Júnior

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A manutenção do ortostatismo requer interação das respostas autonômicas e musculares para um controle postural eficiente e minimizar oscilações do corpo e facilitar o retorno venoso frente a um tipo comum de síncope chamada neurocardiogênica (SNC). A atividade da musculatura na posição de pé pode ser documentada por meio da eletromiografia de superfície (EMG) e as oscilações do corpo confirmadas pelo deslocamento do centro de pressão (CP) sobre uma plataforma de força. Estas variáveis periféricas mostram o papel muscular na manutenção do ortostatismo durante o tilt test ativo bem como esta atividade muscular ser comparada durante o teste passivo, Head-Up Tilt test, na tentativa de verificar alterações na atividade eletromiográfica destes músculos que podem antecipar os efeitos clínicos da SNC durante estes testes.

Objetivo: Avaliar e comparar os efeitos de um protocolo padronizado para testes ativo e passivo de detecção da SNC associado ao efeito da manobra de valsalva (MV).

Métodos: 23 voluntárias mulheres clinicamente saudáveis foram recrutadas para realizar ambos os testes. Os eletrodos da EMG foram posicionados em músculos associados com a manutenção postural, além de durante o teste ativo os sujeitos realizarem a postura ortostática sobre uma plataforma de força. Foi registrado além da EMG e da plataforma, a frequência cardíaca durante todo o teste. Três MV foram realizadas durante os testes.

Resultados: Alterações periféricas foram verificadas de maneira progressiva ao longo dos testes, sendo mais evidente durante o teste ativo.

Conclusão: o teste ativo verificou mudanças mais evidentes nas respostas musculares e cardiovasculares, amplificadas pela MV. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):74-83)

Palavras-chave: Síncope Vasovagal; Frequência Cardíaca; Equilíbrio Postural; Teste da Mesa Inclinada.

Abstract

Background: Maintenance of orthostatism requires the interaction of autonomic and muscle responses for an efficient postural control, to minimize body motion and facilitate venous return in a common type of syncope called neurocardiogenic syncope (NCS). Muscle activity in standing position may be registered by surface electromyography, and body sway confirmed by displacement of the center of pressure (COP) on a force platform. These peripheral variables reflect the role of muscles in the maintenance of orthostatism during the active tilt test, which, compared with muscle activity during the passive test (head-up tilt test), enables the analyses of electromyographic activity of these muscles that may anticipate the clinical effects of CNS during these tests.

Objective: to evaluate and compare the effects of a standardized protocol of active and passive tests for CNS diagnosis associated with the effects of Valsalva maneuver (VM).

Methods: twenty-three clinically stable female volunteers were recruited to undergo both tests. EMG electrodes were placed on muscles involved in postural maintenance. During the active test, subjects stood on a force platform. In addition to electromyography and the platform, heart rate was recorded during all tests. Three VMs were performed during the tests.

Results: progressive peripheral changes were observed along both tests, more evidently during the active test.

Conclusion: the active test detected changes in muscle and cardiovascular responses, which were exacerbated by the VM. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):74-83)

Keywords: Syncope, Vasovagal; Heart Rate; Postural Balance; Tilt Table Test.

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

Correspondência: Rogério Ferreira Liporaci •

Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: rogerioliporaci@gmail.com, rogerio.liporaci.fisio@gmail.com

Artigo recebido em 13/10/2016, revisado em 02/08/2017, aceito em 21/08/2017

DOI: 10.5935/abc.20180003

Introdução

A manutenção do equilíbrio na posição ortostática está associada a pequenas e constantes oscilações do corpo que provoca variações nas áreas de pressão na superfície plantar dos pés e contribui para o retorno venoso.¹ Estas oscilações podem ser confirmadas pelo deslocamento do centro de pressão (CP) sobre uma plataforma de força. Alguns indivíduos apresentam dificuldade na manutenção do ortostatismo, com perdas transitórias de consciência, associada à perda do tônus postural e recuperação espontânea, a denominada síncope neurocardiogênica (SNC).²⁻⁴ Mais comum em mulheres, em virtude da maior atenuação da resposta ao ortostatismo em relação ao sexo masculino,^{5,6} a SNC pode ser predisposta por alguns fatores, dentre eles uma menor eficiência da vasoconstricção reflexa.⁷

Para avaliação da SNC há dois tipos de testes não-invasivos que utilizam o efeito da gravidade; o Head-Up Tilt Test (HUT) ou teste tilt passivo,^{3,8-11} e o Active Standing Test (AS) ou teste de tilt ativo.¹¹ No HUT, a mudança do decúbito dorsal para o ortostatismo é realizada passivamente por intermédio de uma maca, onde permanece por até 45 minutos.³ Já no AS, a avaliação é feita com a mudança ativa para a posição vertical, sem haver consenso quanto duração do teste.^{11,12} Ambos testes são considerados positivos quando há perda da consciência. O uso de manobras expiratórias forçadas, como a manobra de Valsalva (MV) quando utilizadas junto ao AS ou HUT, tornam esses testes mais aplicáveis na rotina clínica.

O estresse ortostático provoca mudanças na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial.¹³ Estas reações cardiovasculares repercutem nos grupamentos musculares periféricos. A investigação desta resposta muscular frente ao ortostatismo pode ser importante no entendimento do estresse fisiológico sistêmico como forma de antever as reações cardiovasculares e interromper o teste antes que a síncope se estabeleça. O objetivo do estudo foi avaliar o HUT e AS, com o efeito da MV, nas alterações na FC e na atividade eletromiográfica dos músculos relacionados à manutenção postural e a relação do estresse ortostático ativo com as alterações no deslocamento do centro de pressão sobre uma plataforma de força, no sentido de melhor conhecer os efeitos do ortostatismo prolongado.

Métodos

Amostra

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todas as pessoas assinaram o termo de consentimento para participar da pesquisa.

Foram selecionados por conveniência 23 voluntários clinicamente saudáveis do sexo feminino com idade entre 18 e 30 anos, médias de idade de 23,4 anos, altura de 1,62 m e peso de 56,2 kg, sem histórico de síncope ao longo da vida. A seleção dos sujeitos foi realizada por um cardiologista e todos foram submetidos a exame clínico e a um eletrocardiograma com a finalidade de descartar alterações cardiovasculares. Em seguida, houve exame por um

fisioterapeuta que aplicou avaliação funcional nos membros inferiores para exclusão de distúrbios musculoesqueléticos que pudessem interferir nos resultados.

Todas as voluntárias realizaram ambos os testes AS e HUT, com aleatorização tipo crossover, por meio de sorteio, do teste inicial: início dos testes com o HUT (HUT-AS, n = 13). As demais iniciaram os testes pelo AS (AS-HUT n = 10). Todas foram orientadas previamente sobre a não ingestão de café ou qualquer tipo de outra substância estimulante no dia que antecede o exame, bem como a não participação da coleta em jejum.

Coleta dos dados

Avaliação durante HUT

Para a realização da coleta dos dados de FC e atividade eletromiográfica (EMG), durante o HUT, as voluntárias foram posicionadas, na posição supina horizontal, por quinze minutos, em repouso. No décimo quinto minuto, a voluntária era inclinada, passivamente 70° e permanecia por quinze minutos nesta posição, ou até início de sinais e sintomas pré-síncope ou de intolerância ao ortostatismo. As voluntárias eram monitoradas constantemente por eletrocardiograma e a atividade muscular registrada por meio de eletromiógrafo Myosystem Br-1P84 (DATA-HOMINIS-BR) com os eletrodos de superfície posicionados no ventre muscular dos músculos gastrocnêmio medial (GM), tibial anterior (TA), reto-abdominal (RA) e eretor da espinha (EE), bilateralmente. As normas de colocação dos eletrodos seguiram as diretrizes do projeto SENIAM (Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles - www.seniam.org) e registrados via software Myosystem I versão 3.5 (DATA-HOMINIS-BR) para posterior avaliação da raiz quadrada da média dos quadrados (RMS), da amplitude do sinal eletromiográfico (mV). Foi registrada a média do RMS para cada minuto de teste. Os dados EMG foram normalizados pelo esforço isométrico máximo de cada voluntário.

Avaliação durante o Active Standing (AS)

Para a realização da coleta dos dados de FC, atividade EMG e da oscilação postural sobre a plataforma de força, durante o AS, as voluntárias foram posicionadas por 15 min em supino horizontal em uma mesa estrategicamente posicionada ao lado da plataforma de força (Figura 1). Com iluminação constante, temperatura e umidade do ar da sala controladas a 24 graus. Após este tempo, a voluntária era instruída à mudança súbita e ativa da posição supina para a posição em pé sobre a plataforma, onde permanecia com os pés afastados um do outro em 20 cm, no centro da plataforma, por mais quinze minutos. Os dados da oscilação postural sobre a plataforma de força da marca AMTI - OR6-7-1000 (MA - EUA) foram analisados pelo software ByoDynamics Análise em ambiente labview (DATA-HOMINIS, MG - Brasil). Foram analisados para cada minuto de teste ortostático o deslocamento total (Dt) do centro de pressão (CP) e a velocidade média total (VMedt) do CP, durante a fase de ortostatismo. Os valores para Dt e VMedt foram recortados a cada minuto do teste TA e cada minuto foi comparado com o minuto anterior.

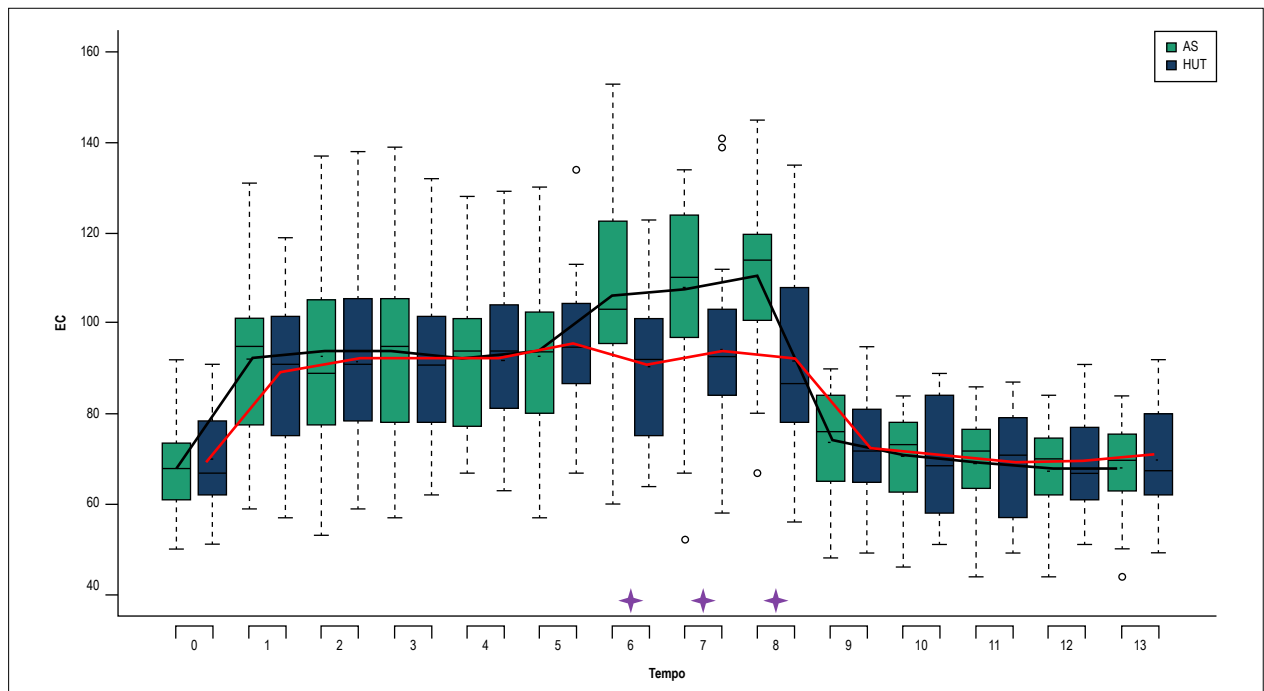


Figura 1 – Comportamento da FC durante os testes AS e HUT. —: Variação das médias da FC durante AS. —: Variação das médias da FC durante HUT. ✦: Diferença significativa entre AS e HUT; $p < 0,05$. FC em batimentos por minuto (bpm).

Após o quinto minuto pós-ortostatismo de cada um dos testes, as pacientes foram orientadas a realizar três manobras de Valsalva, a cada 3 minutos: 6º, 9º e 12º minutos, encerrando o teste ao completar o 15º minuto. O manovacuômetro era ligado a um bocal por meio de um conector de 1,5 m de distância. O bocal para realizar a pressão expiratória permanecia posicionado à frente da boca do paciente, em um pedestal, sem a necessidade de tocá-lo. O mesmo procedimento foi utilizado para a realização das MVs do HUT.

Análise estatística

Cada variável contínua com distribuição normal, além de analisada dentro de cada teste, minuto a minuto, foi comparada entre os testes, bem como agrupadas em períodos pré-MV, período durante MV e período pós-MV, na forma de média e desvio padrão. Variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas através de mediana e intervalo interquartil. Para análise da resposta aos testes da FC e para as variáveis da EMG, utilizaram-se os modelos lineares de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos). Estes modelos são utilizados na análise de dados onde as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas e a suposição de independência entre observações num mesmo grupo não é adequada. O sinal EMG foi analisado no domínio do tempo, através do root mean square (RMS). A normalização da amplitude do sinal foi verificada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov e em função do resultado a estatística não paramétrica foi utilizada.

No modelo de efeitos mistos utilizado, foram considerados como efeito aleatório os indivíduos e, como efeitos fixos, os testes, os tempos e a interação entre os mesmos.

Para análise das variáveis obtidas, durante a manobra postural ativa, pela plataforma de força, utilizou-se a metodologia de análise de variância (ANOVA). Utilizou-se o software SAS® 9.2, por meio do PROC GLM. Para as comparações foi utilizado contrastes ortogonais baseados na distribuição t para uma ANOVA com medidas repetidas. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%. Os dados foram normalizados pelas máximas para cada variável apresentada.

Resultados

A frequência cardíaca (FC) entre os testes AS e HUT em cada minuto, apresentou diferenças estatisticamente significantes durante a 1ª MV (minuto 6), minuto 7 e minuto 8, onde os valores de FC durante AS foram estatisticamente superiores em relação ao HUT (Figura 1).

Velocidade Média Total (Vmedt) e Deslocamento total (Dt) sobre a plataforma de força durante o teste de mudança postural ativa (AS)

Os valores médios da Vmedt ao longo do tempo estão graficamente representados na Figura 2, onde foi verificada relevância estatística para os valores aferidos durante 1ª MV (minuto 6), 2ª MV (minuto 9) em relação ao minuto 1. Também foi observada esta relevância durante 2ª MV em relação ao minuto 2 ao 8 e do minuto 10 ao 14 em relação à 2ª MV.

Em relação à variável Dt, houve diferença estatística durante os minutos 3, 6 (1ª MV), 7, 9 (2ª MV), 12 (3ª MV) e 14, em relação ao minuto 1 de ortostatismo durante o AS.

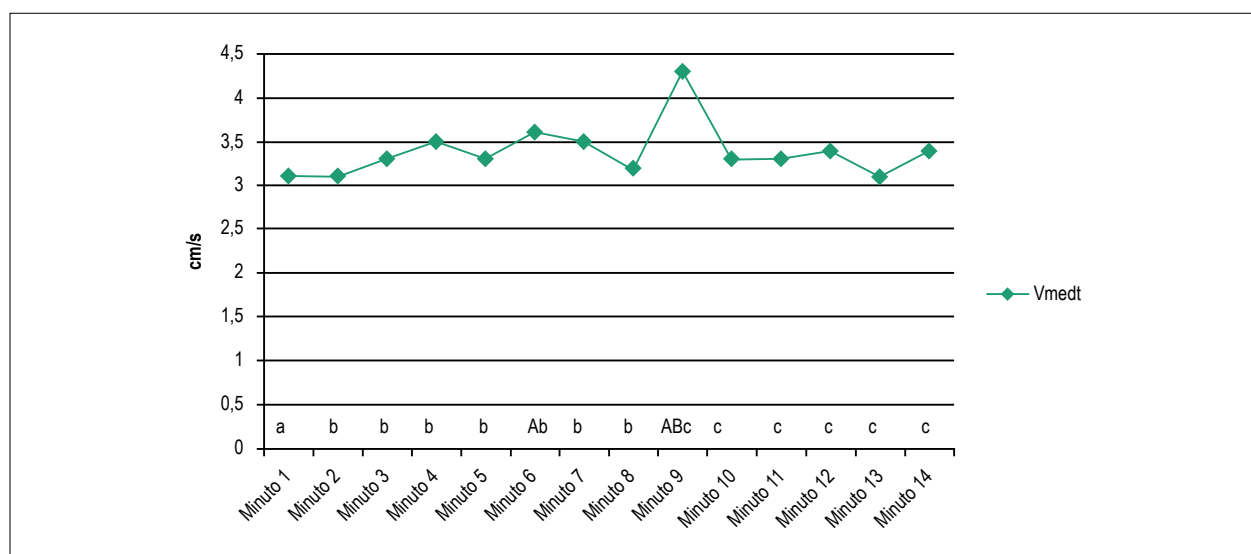


Figura 2 – Velocidade média total sobre plataforma de força ao longo do tempo do teste AS. A, B, C: diferença significativa no minuto correspondente em relação ao minuto correspondente representado por sua letra minúscula (a,b,c); $p < 0,05$. Vmedt: velocidade média total.

Também foram encontradas diferenças significativas durante o minuto 7, minuto 9 (2ª MV) e minuto 14 em relação ao minuto 2, e durante a 2ª MV (minuto 6) em relação ao minuto 3, 4, 5, 7 e minuto 8. Por fim, do minuto 10 ao 13, houve valores estatisticamente significantes em relação ao minuto 9 (2ª MV) (Figura 3).

Quando o tempo total do teste foi dividido em 3 partes: pré-MV, VM e pós MV e comparada cada variável Dt e Vmedt entre estes tempos, houve diferenças estatisticamente significativas entre entre MV em relação e pré-MV, em ambas as variáveis, sendo que, para Vmedt, foi verificado também diferença entre o período pós-MV em relação ao período imediatamente anterior (Figuras 4 e 5).

Eletromiografia de superfície durante AS e HUT divididos em 3 partes: pré MV, MV e pós-MV

A análise eletromiográfica dos grupos musculares estudados, quando as atividades elétricas, dividindo-se o tempo total dos testes AS e HUT em três períodos, pré-MV, MV e pós-MV, houve diferenças estatisticamente significativas, durante o AS, entre o período MV em relação ao período pré-MV para os todos os grupos musculares avaliados, EEd, EEe, GMd, GMe, RAe, TAd, TAe, exceto para o músculo Rad. Já para o período pós-MV em relação ao período pré-MV, encontramos relevância estatística nos dados para EEd, EEe, GMd, GMe, RAe, TAd. Por fim, ainda durante o AS, entre o período pós-MV em relação ao período durante MV, encontramos diferenças estatisticamente significantes para os músculos GMd, GMe, RAe, TAd e TAe (Figura 6).

Na avaliação destes períodos pré-MV, MV e pós-MV durante o HUT, verificamos uma relevância estatística para os dados do período MV em relação ao período pré-MV para os músculos EEd, EEe, GMe, RAe, TAd, TAe. Na comparação entre o período pós-MV e pré-MV,

verificamos diferença significativa para EEe, GMd, GMe, RAe, TAd, TAe. Por fim, na comparação entre período pós-MV e durante MV, diferenças relevantes estatisticamente ocorreram para os músculos EEd, EEe, RAe, TAd (Figura 7).

A comparação entre os testes HUT e AS nos períodos anterior, durante e após a manobra de Valsalva, mostrou relevância estatística nos dados para o período MV para todos os grupos musculares, onde a atividade elétrica dos músculos foi maior em AS do que em HUT, exceto para eretores da espinha direito e esquerdo, cuja atividade eletromiográfica foi significativamente maior em HUT do que em relação ao AS (Figuras 8).

Discussão

Esta investigação explora alternativa para o teste clássico de diagnóstico da síncope neurocardiogênica (SNC) com o Head-Up Tilt Test cujo tempo de execução, além de ser demorado, demanda grande esforço e cooperação do paciente,³ o que pode contribuir para aumentar o tempo de agendamento. Nossa proposta foi conhecer melhor os efeitos do ortostatismo prolongado em indivíduos saudáveis sobre parâmetros de pressão arterial, nível de consciência, etc. Neste aspecto, o active standing test é mais rápido, em tese pode ser feito no leito do paciente, mas é melhor que seja feito em condições controladas, principalmente em pacientes com muito sensíveis ao SNC.

A comparação entre HUT e AS é pouco discutida na literatura. Um estudo prévio encontrou que o AS apresenta efeito cardioacelerador mais evidente que o HUT.¹¹ Entretanto, estudo foi realizado apenas em crianças e adolescentes e, ainda, foram realizados diferentes protocolos para AS e HUT, o que dificulta as comparações. Para definir um desenho de estudo realístico e otimizado, o presente trabalho realizou uma coleta prévia de nove voluntárias para realização do AS e delimitarmos o tempo dos testes a serem

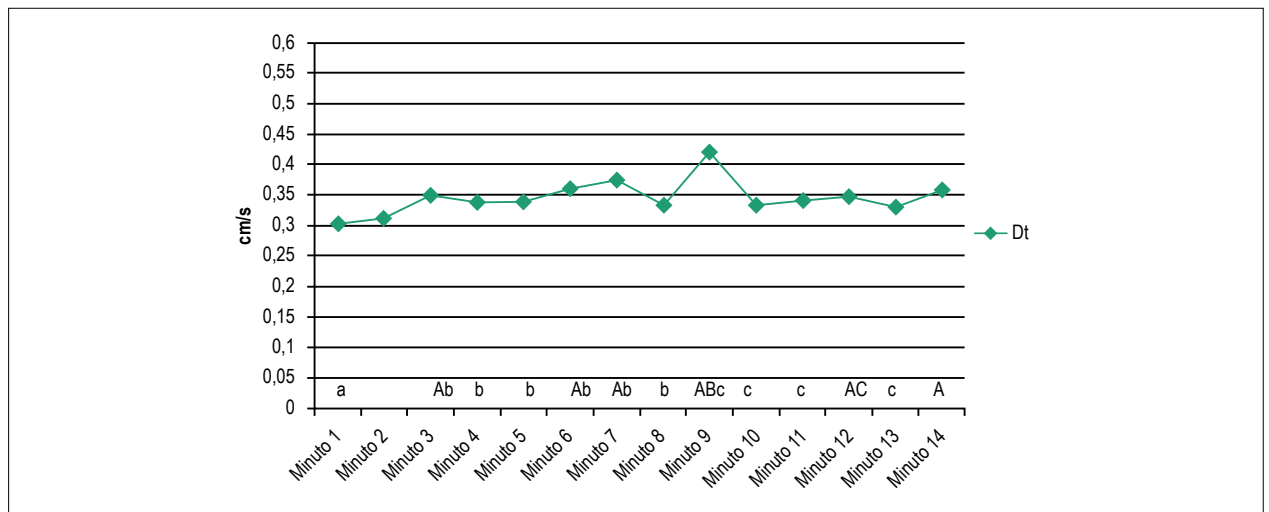


Figura 3 – Deslocamento total sobre plataforma de força ao longo do tempo do teste AS. A, B, C: diferença significativa no minuto correspondente em relação ao minuto correspondente representado por sua letra minúscula (a,b,c); $p < 0,05$. DT: deslocamento total.

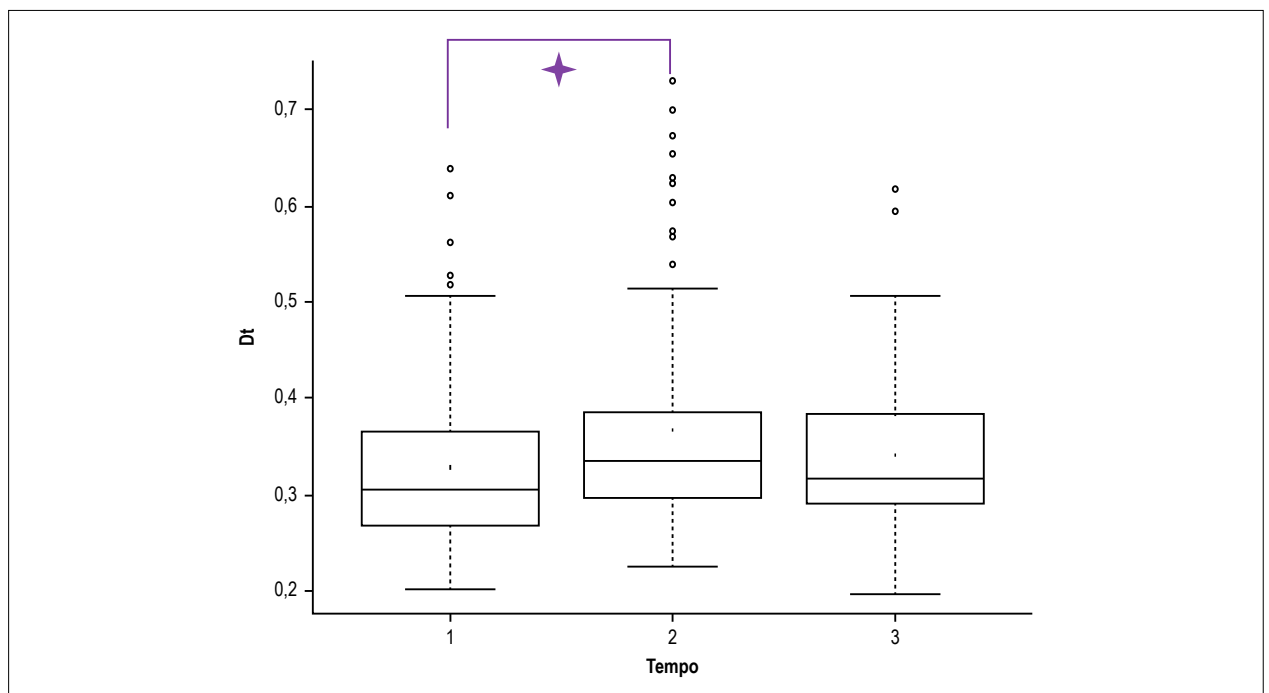


Figura 4 – Variação do deslocamento total durante período pré-MV (1), MV (2) e pós-MV (3). Valores significativos entre MV e pré-MV; $p < 0,05$.

realizados durante o protocolo experimental, que fosse suficiente para verificar as alterações cardiovasculares. Três voluntárias apresentaram síncope em média no 15º minuto e uma apresentou pródromos no minuto 12, o que nos auxiliou a definir que as comparações com o HUT seriam pareadas em 15 minutos de teste e assim avaliarmos quais respostas seriam observadas nas variáveis.

A manobra de Valsalva é documentada como capaz de detectar a intolerância ao ortostatismo.¹⁰ Prakash e Pravitan,¹⁴ ponderaram que a realização dos testes ativos com três manobras

de Valsalva em intervalos pré-determinados, poderiam ser obtidos resultados análogos com uso de drogas vasodepressoras.

Esta inferência nos motivou a vislumbrar um protocolo que pudesse ser totalmente conservador, ou seja, sem ingestão de qualquer droga ou procedimento invasivo. Aliado com a proposta oferecida por Matsushima et al.,¹¹ de comparação de dois testes ativo e passivo, formulamos a idéia de compararmos não só estes dois modos de realização do tilt test, com e sem uso de mesa ortostática, mas também de testar neles a inserção destas três manobras de Valsalva.

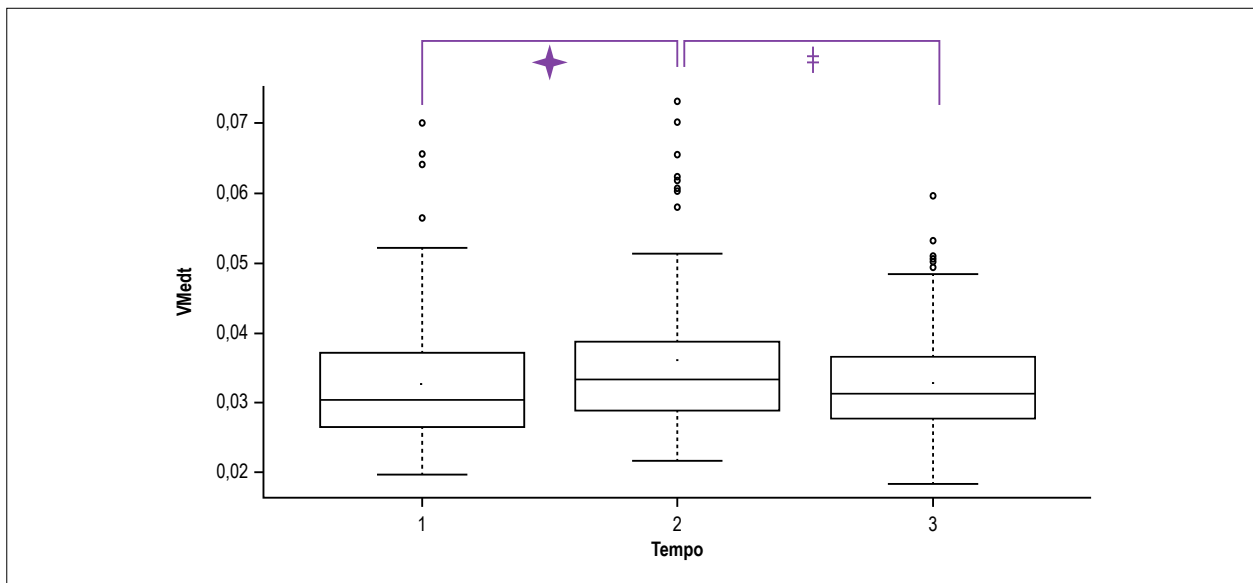


Figura 5 – Variação do VMedt durante período pré-MV (1), MV (2) e pós-MV (3). ✦: Valores significativos entre MV e pré-MV; $p < 0,05$. †: Valores significativos entre pós-MV e MV; $p < 0,05$.

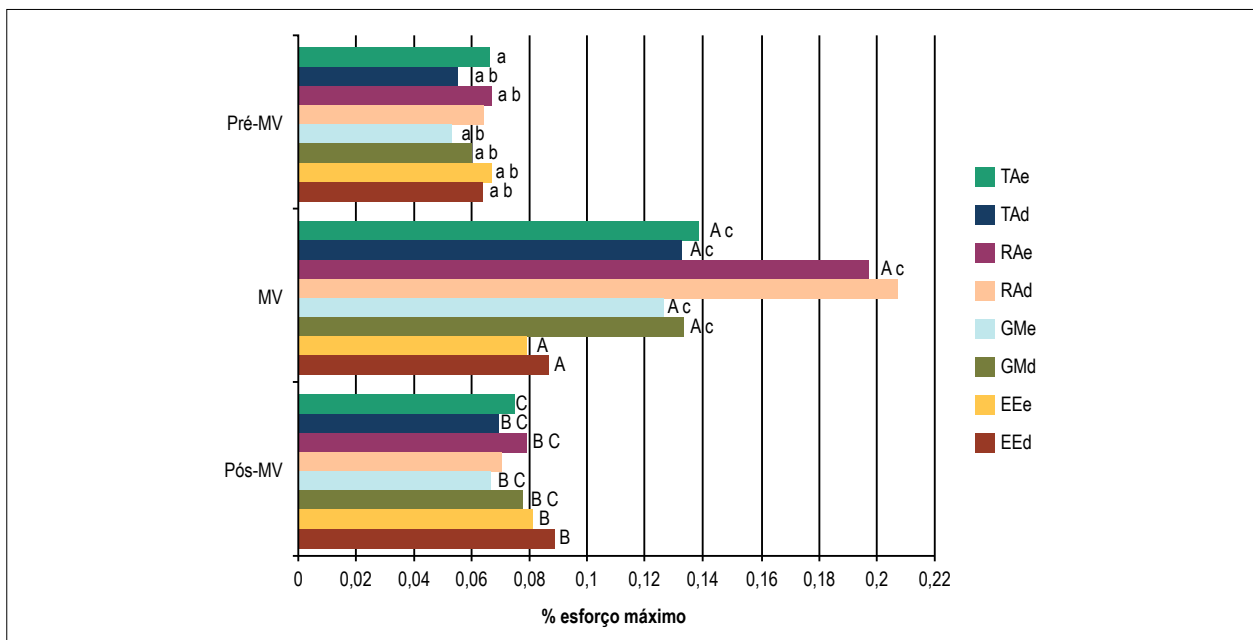


Figura 6 – Porcentagem do esforço máximo em relação à atividade eletromiográfica registrada durante o teste dividido em três estágios Pré-MV, durante MV e Pós-MV, durante AS. A, B, C: diferença significativa para o músculo correspondente em relação ao músculo correspondente representado por sua letra minúscula (a,b,c); $p < 0,05$.

Liu et al.,¹⁵ verificaram que durante o tilt passivo a indução da síncope geralmente ocorreu após o 10º minuto e durante o tilt passivo combinado com uso de nitroglicerina sublingual, a indução da síncope ocorreu do 5º a 15º minuto do teste.

Nossos dados demonstraram para a FC, aumento desta variável em relação ao repouso para AS e HUT e incrementada pela ação da MV, durante o AS. Este aumento da frequência cardíaca com a mudança ortostática pode ser um fator preditivo para síncope em pacientes susceptíveis,¹⁶ como

resposta exacerbada à hipovolemia causada pela mudança de postura. Ademais, a associação com a MV tem a capacidade de incrementar a cardioaceleração frente às mudanças da pressão arterial.¹⁷

Estas mudanças posturais e as alterações hemodinâmicas subsequentes proporcionam um aumento da atividade simpática e resistência periférica. A perda da consciência, nos pacientes com SNC, pode ser uma resposta à falha do mecanismo de retorno venoso.¹⁷

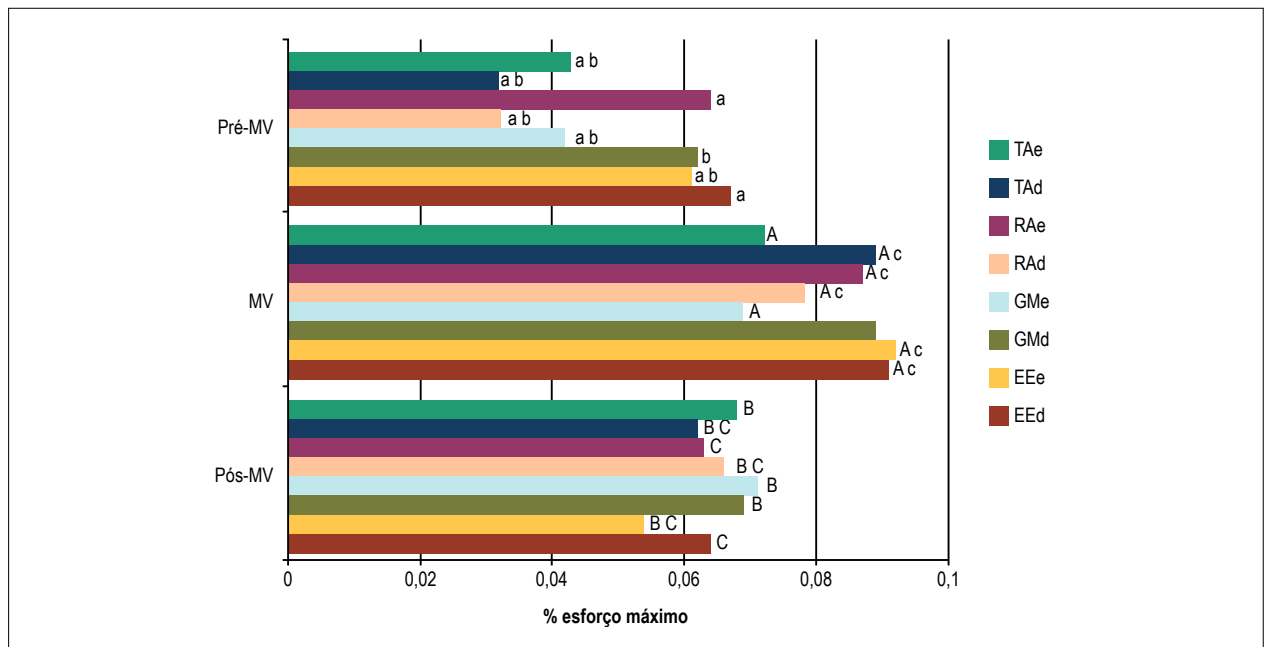


Figura 7 – Porcentagem do esforço máximo em relação à atividade eletromiográfica registrada durante o teste dividido em três estágios Pré-MV, durante MV e Pós-MV, durante HUT. A, B, C: diferença significativa para o músculo correspondente em relação ao músculo correspondente representado por sua letra minúscula (a,b,c); $p < 0,05$.

Apesar da premissa de que o corpo pode ser representado como um pêndulo invertido na manutenção do ortostatismo por estudos de cinemática, cinética e EMG,^{18,19} por outro lado, a contribuição de pequenos deslocamentos nas articulações que mantêm a postura vertical, como tornozelo e quadril, desempenham importante papel no ortostatismo e não pode ser ignorada.²⁰⁻²²

Conscientes do papel do sistema musculoesquelético como protagonista do retorno venoso por meio da contração muscular na região do corpo abaixo da linha do coração, resolvemos documentar a atividade de alguns músculos que participam das estratégias de tornozelo para manutenção da postura ereta, tibial anterior e gastrocnêmio, e de músculos que participam da manutenção da postura do hemitórax superior, retoabdominal e eretor da espinha, e assim comparar entre os dois testes. A progressão das alterações ao longo dos testes, principalmente até o término das MVs, foi observada para sete dos oito músculos estudados, exceto para RAd durante o AS e GMd durante o HUT não tiveram relevância estatística nas alterações encontradas quando comparado o período durante a realização das MVs em relação ao período pré-MV durante o ortostatismo. Se compararmos a atividade elétrica entre os dois testes, verificamos que a atividade eletromiográfica foi maior durante AS que em HUT, exceto para os músculos EEd e EEd, que tiveram atividade maior em HUT que durante o AS.

Estes dados concordam com nossa hipótese de que a participação muscular para cada um dos testes seria diferente. O AS possibilita que o paciente utilize livremente suas estratégias musculares de manutenção postural, contraindo a musculatura à medida em sinte necessidade de corrigir uma possível oscilação do corpo que possa levar à queda.

Já durante o HUT, com o paciente atado à mesa ortostática, estas estratégias ficam comprometidas, limitando o paciente a se projetar para frente apenas, visto que ele possui um anteparo da parte posterior do corpo. Assim, durante o HUT verificamos exatamente isto, uma atividade eletromiográfica maior para os eretores da espinha do que durante o AS, possivelmente devido ao exposto acima.

Tendo a musculatura esta participação no controle postural e retorno venoso, julgamos pertinente analisar a oscilação do centro de pressão por meio de uma plataforma de força para tentar entender quando as alterações cardiovasculares e a ação muscular frente a estas alterações hemodinâmicas repercutiriam na oscilação do corpo. O interessante de se ressaltar para o conjunto de dados das variáveis de deslocamento total e velocidade média total é a relevância estatística encontrada para os valores em torno da 2ª MV, onde a oscilação apresentou valores de deslocamento e velocidade superiores em relação aos tempos anteriores.

Dividindo o tempo total sobre a plataforma de força durante o AS em 3 partes, nomeadas como pré-MV, MV e após-MV, onde período MV corresponde à parte do tempo em que se realizou as três MVs, verificamos que o deslocamento total do centro de pressão sobre a plataforma e a velocidade média total foram significativamente maiores no período durante as MVs se comparado com o período pré-MV. Além disso, a velocidade média diminuiu significativamente no período após-MVs.

Gatev et al.,²³ documentaram que, o músculo gastrocnêmio, analisado por ele em sua porção lateral, apresentou atividade muscular positivamente relacionada com o deslocamento do CP. Ainda de acordo com Gatev et al.,²³ esta oscilação, principalmente antero-posterior provocada



Figura 8 – Comparação da atividade EMG de todos músculos entre os testes AS (branco) e HUT (cinza) durante períodos Pré-VM (1), MV (2) e Pós-MV (3). ✦: $p < 0,05$.

pelos gastrocnêmios, concorda com a teoria “climbing hill” de manutenção do equilíbrio, cuja idéia é que um músculo contrai quando é tensionado e diminui sua atividade quando perde esta tensão.²⁴ Assim, para o tornozelo, com o deslocamento do centro de pressão aumentando ao longo do tempo, aumenta a atividade das musculaturas anteriores e posteriores ao tornozelo.

Em nosso contexto, o gastrocnêmio medial apresentou um aumento da atividade eletromiográfica concomitante a um aumento no deslocamento total e velocidade média de deslocamento total. Isto também ocorreu para o músculo tibial anterior, que, mesmo não sendo analisado o sentido do deslocamento pelo presente estudo, sugere que, tanto GM quanto TA podem seguir esta mesma tendência documentada por Gatev et al.²³

Se levarmos em conta que as alterações cardiovasculares se deram com maior relevância também ao redor deste tempo, durante o período em que as MVs foram realizadas, podemos verificar assim uma relação sugerindo que esta MV pode ter produzido um stress não só hemodinâmico, mas com repercussão na oscilação do corpo, que pode resultar em incremento da atividade muscular com intuito de manter o equilíbrio ortostático e hemodinâmico, o que, em pessoas com síncope, onde a falha do da bomba de retorno venoso pode estar presente, a esta oscilação poderia ser ainda maior até surgirem ou sintomas pré-síncope ou mesmo a síncope propriamente dita.

Claydon e Hainsworth,²⁵ verificaram que mudanças cardiovasculares causam uma perturbação ortostática que altera o movimento dos membros inferiores para adequada compensação, relatando que, pacientes com síncope postural, a falha muscular ao compensar o pobre controle reflexo da circulação, com o aumento balanço postural, pode contribuir para os episódios de desmaios, concordando com nossas ideias a respeito do papel muscular e sua relação com o deslocamento do centro de pressão do corpo.

Conclusões

Os resultados do trabalho, nas condições experimentais utilizadas, nos permitem concordar com nossas hipóteses iniciais, pois demonstramos que, durante a manobra postural ativa, a oscilação postural e a atividade elétrica dos músculos associados à manutenção da postura revelaram uma mudança progressiva do padrão de resposta das variáveis biomecânicas assim como das variáveis cardíacas, no decorrer do teste, amplificadas pelas manobras de Valsalva intervaladas, sendo que, para a manobra postural passiva, a participação qualitativa e quantitativa muscular foi diferente.

Limitações do estudo

Pode-se atribuir à pesquisa algumas limitações. O número de participantes pode ter sido um fator limitante para que as alterações encontradas pudessem ter uma magnitude ainda maior. A raiz do problema quanto ao número de participantes está no desenho do estudo relativamente complexo, que submetia o voluntário a duas sessões de

testes com tempo de aproximadamente duas horas por teste, em dias diferentes. Ademais, foi estipulado o uso de voluntárias sem qualquer histórico de síncope, o que dificulta a inclusão de um número maior de indivíduos dentro do cronograma de execução do estudo, visto que boa parte da população já experimentou alguma síncope, todavia, na tentativa de homogeneizar as respostas frente aos testes e dar mais consistência aos resultados, optou-se por selecionar voluntárias sem histórico de desmaios.

Foi acompanhada as oscilações da pressão arterial sistêmica através de esfigmomanômetro manual. A avaliação da pressão arterial aferidas continuamente através do uso do Monitor de Pressão Arterial Finapress, marca Ohmeda, Denver, Colorado, seria interessante, pois este equipamento mede a pressão arterial e a frequência cardíaca continuamente. Todavia, nosso equipamento Finapress por motivos técnicos ficou impossibilitado seu uso já durante as coletas-piloto, fazendo-nos trabalhar com dispositivos de análise menos precisos e por este motivo os dados da pressão arterial não foram inseridos no presente artigo.

Implicações clínicas e estudos futuros

O presente estudo procura sedimentar uma proposta de testes para o diagnóstico da síncope neurocardiogênica que demandem um menor tempo de exposição do paciente ao exame, aumentando o número de pacientes que podem ser examinados por período, ao mesmo tempo em que analisa um teste que não necessite de mesa ortostática, visto que nem todas as clínicas cardiológicas possuem uma destas à sua disposição. Estudos que comparem estes protocolos ativo e passivo em indivíduos com síncope neurocardiogênica é o próximo passo essencial para entendermos se estas alterações encontradas em indivíduos saudáveis serão provocadoras da síncope, antes de oferecermos estes protocolos aqui analisados definitivamente como alternativa para estudo da SNC à comunidade profissional de interesse.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Liporaci RF, Saad MC, Credência JC, Marques F, Bevilaqua-Grossi D, Gallo-Júnior L; Obtenção de dados: Liporaci RF, Saad MC, Credência JC; Análise e interpretação dos dados: Liporaci RF, Saad MC; Redação do manuscrito: Liporaci RF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Liporaci RF, Marques F, Bevilaqua-Grossi D, Gallo-Júnior L.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rogerio Ferreira Liporaci pela Universidade de São Paulo.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do(a) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o número de

protocolo 13626/2008. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
2. Lipsitz LA. Syncope in the elderly. *Ann Intern Med.* 1983;99(1):92-105. PMID: 6344721.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J.* 2001;22(15):1256-306. doi: 10.1053/eurh.2001.2739.
4. Blanc JJ, Benditt DG. Syncope: definition, classification, and multiple potential causes. In: Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton RS. (editors). *The evaluation and treatment of syncope: a handbook for clinical practice.* Elmsford (NY): Futura/Blackwell; 2003. p. 3-10.
5. Schondorf R, Low PA. Gender related differences in the cardiovascular responses to upright tilt in normal subjects. *Clin Auton Res.* 1992;2(3):183-7. PMID: 1498564.
6. Convertino VA. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol.* 1998;275(6 Pt 2):R1909-20. PMID: 9843880.
7. Hainsworth R, Claydon VE. Syncope and fainting: classification and physiological basis. In: Bannister R, Mathias CJ. (editors). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
8. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet.* 1986;1(8994):1352-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91665-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91665-x).
9. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol.* 1996;28(1):263-75. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00236-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00236-7).
10. Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. The utility of Valsalva maneuver in the diagnoses of orthostatic disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(3):R243-52. doi: 10.1152/ajpregu.00290.2015.
11. Matsushima R, Tanaka H, Tamai H. Comparison of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. *Clin Auton Res.* 2004;14(6):376-84. doi: 10.1007/s10286-004-0182-2.
12. Vallejo M, Hermosillo AG, Infante O, Cárdenas M, Lerma C. Cardiac autonomic response to active standing in adults with vasovagal syncope. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(5):434-9. doi: 10.1097/WNP.0000000000000204.
13. Julu PO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol.* 2003;549(Pt 1):299-311. doi: 10.1113/jphysiol.2002.036715.
14. Prakash ES, Pavithran P. A novel tilt table testing protocol for investigating patients suspected to have neurally mediated syncope. *Int J Cardiol.* 2007;121(3):315-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.002.
15. Liu J, Fang P, Liu Y, Lu G, Li Z, Li X, et al. Duration of head-up tilt test for patients with suspected vasovagal syncope. *Europace.* 2011;13(4):576-80. doi: 10.1093/europace/eur015.
16. Schroeder C, Tank J, Heusser K, Busjahn A, Diedrich A, Luft FC, et al. Orthostatic tolerance is difficult to predict in recurrent syncope patients. *Clin Auton Res.* 2011;21(1):37-45. doi: 10.1007/s10286-010-0090-6.
17. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):716-30. doi: 10.1016/j.clinph.2005.09.027.
18. Gage WH, Winter DA, Frank JS, Adkin AL. Kinematic and kinetic validity of the inverted pendulum model in quiet standing. *Gait Posture.* 2004;19(2):124-32. doi: 10.1016/S0966-6362(03)00037-7.
19. Karlsson A, Persson T. The ankle strategy for postural control: A comparison between a model-based and a marker-based method. *Comput Methods Programs Biomed.* 1997;52(3):165-73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(96\)01794-4](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(96)01794-4).
20. Aramaki Y, Nozaki D, Masani K, Sato T, Nakazawa K, Yano H. Reciprocal angular acceleration of the ankle and hip joints during quiet standing in humans. *Exp Brain Res.* 2001;136(4):463-73. PMID: 11291727.
21. Bardy BG, Marin L, Stoffregen TA, Bootsma RJ. Postural coordination modes considered as emergent phenomena. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1999;25(5):1284-301. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0096-1523.25.5.1284>.
22. Creath R, Kiemel T, Horak F, Peterka R, Jeka J. A unified view of quiet and perturbed stance. Simultaneous coexisting excitable modes. *Neurosci Lett.* 2005;377(2):75-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.071>.
23. Gatev P, Thomas S, Kepple T, Hallett M. Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. *J Physiol.* 1999;514(Pt 3):915-28. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.915adx.
24. Walsh EG. Possible factors in postural sway. In: *Cerebellum, posture and cerebral palsy.* London: Little Club Clinics N.3. Heinemann; 1963.
25. Claydon VE, Hainsworth R. Increased postural sway in control subjects with poor orthostatic tolerance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1309-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.011>.



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

Síndromes Genéticas Associadas a Defeitos Cardíacos Congênitos e Alterações Oftalmológicas – Sistematização para o Diagnóstico na Prática Clínica

Genetic Syndromes Associated with Congenital Cardiac Defects and Ophthalmologic Changes – Systematization for Diagnosis in the Clinical Practice

Priscila H. A. Oliveira, Beatriz S. Souza, Eimi N. Pacheco, Michele S. Menegazzo, Ivan S. Corrêa, Paulo R. G. Zen, Rafael F. M. Rosa, Claudia C. Cesa, Lucia C. Pellanda, Manuel A. P. Vilela

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O número de síndromes genéticas descritas que apresentam alguma forma de cardiopatia e manifestações oculares associadas é grande. Contudo, estas síndromes ainda não foram reunidas e sintetizadas para melhor consulta e comparação.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é sistematizar a literatura, avaliando evidências disponíveis sobre síndromes que cursam com cardiopatia congênita associada a alterações oculares, salientando os tipos de alterações anatômicas e funcionais descritas.

Métodos: Dois pesquisadores independentes fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas Medline (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs), de trabalhos publicados até o mês de janeiro de 2016. Os critérios de elegibilidade utilizados pelos autores incluíram somente artigos publicados sob a forma de relatos de caso ou revisão, que abordassem a associação de alterações oftalmológicas e cardiológicas em pacientes menores de 18 anos e que apresentassem alguma síndrome genética.

Resultados: As síndromes genéticas mais frequentes foram: Síndrome de Down, Síndrome Velo–cardio-facial / DiGeorge, Síndrome de Charge e Síndrome de Noonan. Entre as malformações cardíacas, a comunicação interatrial (77,4%), a comunicação interventricular (51,6%), a persistência do canal arterial (35,4%), estenose da artéria pulmonar (25,8%) e a tetralogia de Fallot (22,5%) foram as mais associadas com achados oculares.

Conclusão: Devido à sua variedade clínica, as malformações cardíacas congênitas revelam defeitos que evoluem de maneira assintomática até aqueles que provocam grande morbimortalidade. Dessa forma, encontrar características extra-cardíacas que, de alguma maneira, possam auxiliar no diagnóstico da doença ou revelar a gravidade dessa enfermidade tornam-se de grande relevância. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):84-90)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas/genética; Oftalmopatias; Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico; Comunicação Interatrial; Tetralogia de Fallot.

Abstract

Background: Numerous genetic syndromes associated with heart disease and ocular manifestations have been described. However, a compilation and a summarization of these syndromes for better consultation and comparison have not been performed yet.

Objective: The objective of this work is to systematize available evidence in the literature on different syndromes that may cause congenital heart diseases associated with ocular changes, focusing on the types of anatomical and functional changes.

Method: A systematic search was performed on Medline electronic databases (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs) of articles published until January 2016. Eligibility criteria were case reports or review articles that evaluated the association of ophthalmic and cardiac abnormalities in genetic syndrome patients younger than 18 years.

Results: The most frequent genetic syndromes were: Down Syndrome, Velo-cardio-facial / DiGeorge Syndrome, Charge Syndrome and Noonan Syndrome. The most associated cardiac malformations with ocular findings were interatrial communication (77.4%), interventricular communication (51.6%), patent ductus arteriosus (35.4%), pulmonary artery stenosis (25.8%) and tetralogy of Fallot (22.5%).

Conclusion: Due to their clinical variability, congenital cardiac malformations may progress asymptotically to heart defects associated with high morbidity and mortality. For this reason, the identification of extra-cardiac characteristics that may somehow contribute to the diagnosis of the disease or reveal its severity is of great relevance. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(1):84-90)

Keywords: Heart Defects, Congenital/genetic; Eye Diseases; Diagnostic Techniques, Ophthalmologic; Heart Septal Defects, Atrial; Tetralogy of Fallot.

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

Correspondência: Priscila •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90040-371, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: priscila.hao@gmail.com

Artigo recebido em 20/04/2017, revisado em 31/08/2017, aceito em 20/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180013

Introdução

As cardiopatias congênitas (CCs) englobam qualquer anormalidade estrutural grave do coração ou dos grandes vasos intratorácicos presente ao nascimento. Elas são consideradas o tipo mais comum de malformação congênita, contribuindo significativamente para a mortalidade infantil e morbidade, tendo em todo o mundo, valores de incidência que variam de 4 a 50 casos por 1.000 nascimentos.

As CCs têm uma etiologia ainda pouco conhecida, em torno de 15 a 20% têm sua causa definida.¹ Entre as causas conhecidas de CC, destacam-se as anormalidades cromossômicas, representando 3 a 18% dos casos.² Malformações extracardíacas são comuns entre os pacientes com CC; defeitos de órgãos intra-abdominais e/ou associados a síndromes genéticas são observados em 7 a 50% dos pacientes,³ o que aumenta ainda o risco de morbidade, mortalidade, bem como da cirurgia cardíaca. Além disso, essas alterações podem necessitar de tratamento, incluindo cirúrgico, independente do problema cardíaco. Dentre estas alterações extracardíacas, destacam-se as oftalmológicas.

O número de síndromes genéticas descritas que apresentam alguma forma de cardiopatia e manifestações oculares associadas é grande.⁴⁻³⁸ Contudo, estas síndromes ainda não foram reunidas e sintetizadas para melhor consulta e comparação. A sistemática desse conhecimento pode trazer importantes implicações clínicas, auxiliando na investigação e detecção de anormalidades. Seu diagnóstico bem como a identificação de todas as condições associadas é fundamental, tanto para o cardiologista pediátrico que atende o paciente com CC e deve suspeitar de anormalidade oftalmológica, quanto para o oftalmologista que, diante da avaliação de seu paciente, pode suspeitar de lesão cardíaca.

O objetivo deste trabalho é sistematizar a literatura, avaliando evidências disponíveis sobre síndromes que cursam com CC associada a alterações oculares, salientando os tipos de alterações anatômicas e funcionais descritas.

Métodos

Os pesquisadores fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas Medline (PubMed, Embase, Cochrane, Lilacs). A estratégia de busca está contida no anexo 1 (acesso o link: http://publicacoes.cardiol.br/portal/2017/abc/v11001/pdf/11001014_anexo.pdf). Os critérios de elegibilidade incluíram somente artigos publicados em inglês até o mês de janeiro de 2016, sob a forma de relatos de caso ou revisão, que abordassem a associação de alterações oftalmológicas e cardíacas em pacientes menores de 18 anos e que apresentassem alguma síndrome genética. A seleção dos estudos e extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes, que fizeram uma análise padronizada dos títulos e resumos, bem como a extração das características metodológicas, do número de pacientes e dos resultados de todas as publicações identificadas na estratégia de pesquisa. Artigos que descreviam alterações em pacientes maiores de 18 anos e que não apresentavam uma síndrome genética com alterações cardíacas e oftalmológicas associadas não foram considerados.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul (Número do processo 101593/2013-9).

Resultados

Ao total, foram identificados 1685 estudos, dos quais 83 artigos relacionados a síndromes genéticas associadas à CC e alterações oftalmológicas foram incluídos. Desses, a maioria foi composta por relatos de caso (Figura 1). Nas Tabelas 1 e 2, podemos observar as alterações cardíacas que apareceram em cada síndrome e também os achados oftalmológicos organizados de acordo com o segmento ocular; na Tabela 1, reunimos as síndromes genéticas mais prevalentes, e na Tabela 2 as condições genéticas mais raras. Os dados não foram agrupados pela frequência com que foram encontrados mas, apenas, pelo aparecimento em qualquer um dos textos.

As síndromes genéticas que apresentam associação de CC com alteração ocular, mais relatadas em artigos foram Síndrome de Down, Síndrome Velo-cardio-facial / DiGeorge, Síndrome de Charge e Síndrome de Noonan. Das mal-formações cardíacas, a comunicação inter-atrial (CIA, 77.4%), a comunicação inter-ventricular (CIV, 51.6%), a persistência do canal arterial (PCA, 35.4%), estenose da artéria pulmonar (EP, 25.8%) e a tetralogia de Fallot (TOF, 22.5%) foram as mais encontradas nas diferentes etiologias. O maior número de possíveis repercussões cardíacas relatadas foram observados na Charge (8), cat eye (5), velocardio (4), síndrome de Down (4), com uma média geral de 2.9 achados cardiológicos/síndrome.

Com relação aos achados oculares concomitantes, nas cardiopatias mais prevalentes, a média foi 4.6, sendo as síndromes Velocardio, Turner, cat eye, Charge e Goldenhar as mais representativas. Naquelas mais incomuns (Tabela 2), a média deste mesmo dado foi de 3.5, em especial nas síndromes de Peters, Phace, Bloch e Leber.

As repercussões oculares externas constituem a topografia com a maior quantidade de possibilidades, média de 2.4 achados/síndrome nas formas mais comuns (Tabela 1), ênfase na Down, Charge, cat Eye, Velocardio. Esta mesma topografia tem uma média de 1.38 nas formas mais incomuns, destacando as síndromes de Duane, Mowat-Wilson, Peters e Phace (Tabela 2).

Presença de ametropias foi referida na síndrome de Down, Turner, cat eye, velo-cardio e Noonan, descritas também em outras 8 situações mais raras (Tabela 2). Anormalidades no segmento anterior do globo ocular foram mais frequentes nas síndromes velocardio, de Down, de Peters e de Phace, e manifestações no segmento posterior nas síndromes de Turner, Alagille, Leber, Peters e Phace.

Alterações oculares associadas foram mais frequentes nas síndromes Velocardio, Turner, Cat Eye, Charge, Goldenhar, Bloch, Hutchinson, Peters, Phace. Os achados oculares associados a estas formas sindrômicas com maior número de descrições foram: estrabismo (43,4%), catarata (28,0%), anomalias de forma e posição palpebral (28%), nistagmo (21,7%), ametropias (19,5%), glaucoma (19,5%) e hipertelorismo (19,5%).

Discussão

Devido à sua variedade clínica, as malformações cardíacas congênitas revelam defeitos que evoluem de maneira assintomática até aqueles que provocam grande

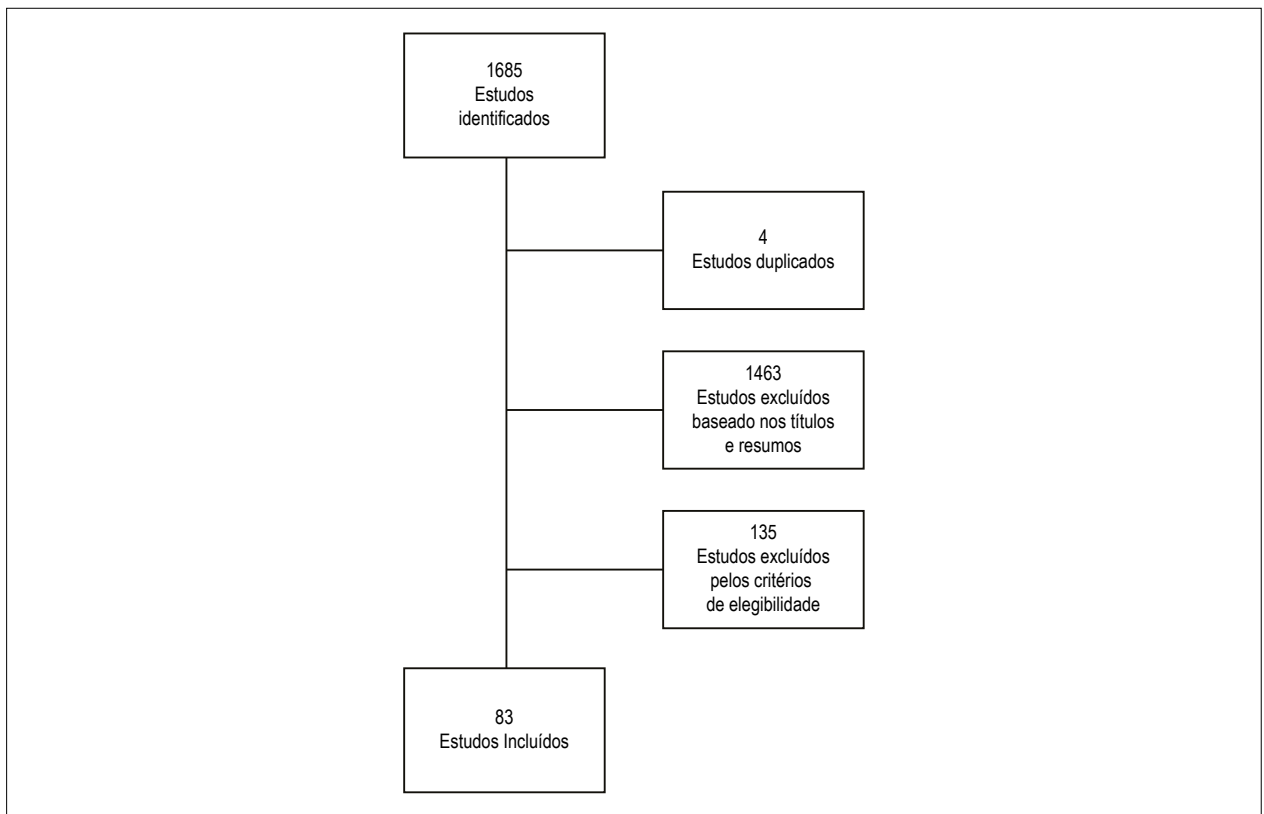


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos nesta revisão

morbimortalidade. Dessa forma, encontrar características extracardíacas que, de alguma maneira, possam auxiliar no diagnóstico da doença ou revelar a gravidade dessa enfermidade torna-se de grande relevância. Contudo, poucos estudos até o momento se propuseram a investigar possíveis fatores extracardíacos mais específicos, como os oftalmológicos. Tendo em vista as potenciais associações entre as alterações cardiológicas e oftalmológicas, o cardiologista e o oftalmologista devem estar alertas para o encontro de sinais que possam apontar determinada síndrome ou sua gravidade. Nestas formas particulares de síndromes genéticas, as manifestações cardíacas mais descritas foram a CIA, CIV, PCA, EP, Fallot. E as repercussões oculares foram: estrabismo, catarata, anormalidades palpebrais, nistagmo, glaucoma, ametropias e hipertelorismo. A média de achados oculares informados por cada síndrome genética associada à cardiopatia foi de 3.5 (síndromes mais raras) a 4.6 (síndromes mais comuns). Isto significa que tanto as manifestações cardíacas como as oculares descritas devem impor ao profissional que faz o primeiro exame a necessidade de pesquisar estas concomitâncias, dada sua relevância clínica.

Revisão sistemática recente³⁹ mostrou que existem poucos estudos avaliando a prevalência de achados oculares nos casos com CC não associada a síndromes genéticas; a estimativa é de 32.5%, sendo a catarata, estrabismo e a retinopatia as principais consequências descritas.³⁹ No caso das síndromes genéticas a estimativa de prevalência é complicada, posto que não existem estudos que permitam fazer esta estimativa de forma global, apenas poucas séries e relatos.

A Síndrome de Down foi aquela que apresentou maior número de pacientes descritos ao total, somando mais de 6000 pacientes nos 6 artigos analisados. Trata-se da síndrome mais frequente em recém-nascidos, com uma incidência de 1/660 nascidos vivos; em 95% dos casos, ocorre devido à não-disjunção na meiose materna I, resultando em três cópias do cromossomo 21 em cada célula. Desses casos, 4% são relacionados a translocações genéticas e 1% a mosaicismos. A frequência de CCs em crianças portadoras da trissomia 21 é bastante variável na literatura, com estudos relatando porcentagens de 20 até mais de 60%.⁴⁰ São sabidamente propensos a apresentar estrabismo, hipertelorismo, fenda palpebral oblíqua, epicantos, vasos retinianos supranumerários, manchas de Brushfield, ametropias, catarata, nistagmo, ambliopia.

Nas crianças portadoras de síndromes genéticas, em geral o atendimento é mais complexo, muitas vezes sendo necessário o acompanhamento de várias especialidades médicas simultaneamente. É recomendável que essas crianças sejam acompanhadas por uma equipe multidisciplinar que constrói o diagnóstico, projeto terapêutico e seguimento.

Dentre as limitações encontradas pelos autores para realização deste estudo, a que mais se destaca e pode ser apontada é o viés de publicação dos artigos revisados. Os dados publicados não permitem uma metanálise, mas a síntese dos achados é importante pois dimensiona num único texto aquilo que se encontra espalhado em relatos esporádicos,

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Síndrome genéticas frequentes que apresentam acometimento e oftalmológico

Condições Genéticas	Down	Tumer	Cat eye	Velo-cardio-facial/DiGeorge	Williams	WAGR	Rubinstein-Taybi	Alagille	Charge	Kabuki	Marfan	Noonan	Smith-Lemi-Opitz	Goldenhar	Poland-Mobius	
Achados Cardiológicos	AP								+							
	EP				+	+		+				+				
	CAo		+													
	EAO					+			+			+				
	CIA	+	+	+	+		+	+	+	+						
	CIV	+		+		+			+	+				+		
	DSAV												+			
	AVCI			+												
	DAP												+			
	Dext													+	+	
	PVCSE			+												
	PCA	+						+		+						
	PVM											+				
	RVPA			+												
	TOF	+			+			+		+						
	VAoB		+		+											
VMP									+							
Achados Oftalmológicos	Extrínsecos	An. Lacrimal	+		+											
		An.Pab Form/Posição	+	+		+		+		+				+		
		Colob. P													+	
		Estrabismo	+	+	+	+	+		+	+						+
		Hiper/Tel	+		+					+			+		+	
		Nistagmo	+		+				+						+	
	Erros de refração e anomalias do segmento anterior	Oft. Ext				+										+
		PregaEp	+	+	+								+	+	+	
		Anir						+								
		Alt. Córnea e Limbo				+			+						+	
		Catarata ou An. de Posição	+	+		+		+				+		+		
		Colob. I			+					+	+					
		ErrosRef	+	+	+	+							+			
		Glaucoma							+							
		Hipop.I							+							
		M. Brush	+													
Anormalidades do segmento posterior	Nód.I				+											
	ProemNC				+											
	Alt.VRet	+	+		+											
	An. Disco Op							+								
	Colob. RNC			+					+							
	Desc. Ret		+								+					
	Drus.N.Op							+								
	Hem.V		+													
Anormalidades do segmento posterior	Hipop.DFO							+								
	Hipop.M													+		
	M. NeovC								+							
	OACRet										+					
	Ret.P											+				
	Retinob	+														
DispEPR							+									

Achados Cardiológicos: AP: Atresia pulmonar; AVCI: Ausência da veia cava inferior; CIA: Comunicação interatrial; CIV: Comunicação interventricular; CAo: Coarctação aórtica; DAP: Dilatação da artéria pulmonar; DSAV: Defeito do septo átrio-ventricular; EAO: Estenose aórtica; EP: Estenose pulmonar; PCA: Persistência do canal arterial; PVCSE: Persistência da veia cava superior esquerda; PVM: Prolapso da válvula mitral; RVPA: Retorno venoso pulmonar anômalo; TOF: Tetralogia de Fallot; VAoB: Válvula aórtica bicúspide; VMP: Válvula mitral em paraquedas.

Achados Oftalmológicos: Extrínsecos: An. Lacrimal: Anomalia lacrimal; AN.Palp Form/Posição: Anormalidades palpebrais de forma ou posição; Colob.P: Coloboma de pálebra; Hiper/Tel: Hipertelorismo/Telecanto; Oft.Ext: Oftalmoplegia externa; PregaEp: Prega epicântica.

Erros de refração e anomalias do segmento anterior: Anir: Aniridia; Alt.Córnea e Limbo: Alterações córnea e limbo; Catarata ou An. de Posição: Catarata ou anomalias de posição; Colob.I.: Coloboma de íris; ErrosRef: Erros de refração; Hipop.I.: Hipoplasia da íris; M. Brush: Manchas de Brushfield; Nód.I: Nódulos na íris; ProemNC: Proeminência do nervo da córnea.

Anormalidades do segmento posterior: Alt.VRet: Alteração de vasos da retina; An.Disco Op: Anomalias do disco óptico; Colob.RNC: Coloboma de retina/nervo óptico/coroide; Desc.Ret: Descolamento da retina; Drus.N.Op: Drusas do nervo óptico; Hem.V: Hemorragia vítrea; Hipop.DFO: Hipopigmentação difusa do fundo de olho; Hipop.M: Hipoplasia da mácula; M.NeovC: Membrana neovascular da coroide; OACRet: Oclusão da artéria central da retina; Ret.P: Retinite pigmentosa; Retinob: Retinoblastoma; DispEPR: dispersão do epitélio pigmentar da retina.

Tabela 2 – Síndromes genéticas raras que apresentam alterações oftalmológicas e cardíológicas

Condições Genéticas	Adams-oliver	Alstrom	Botalli	Duane	Hutchinson-Gilford	Leber	McDonough	Mowat-Wilson	Óculo-facio-cardio-dental	Okihiro	Oto-palato-digital	Peters	PHACE	Sjogren-Larsson-like
Achados Cardiológicos	AP							+						
	CIA	+				+			+	+	+		+	
	CIV		+			+		+	+	+		+		+
	CoAo							+					+	
	Dext				+							+		
	DAo			+							+			
	DSVa										+			
	DSAV												+	
	EVM											+		
	EAO							+						
	EVAo								+					
	EP						+		+					
	FE						+							
	PCA			+					+				+	+
	RM													+
TOF								+				+	+	
VAOB								+						
Achados Oftalmológicos	Al.Cil				+									+
	An.Palp Formal/Posição				+	+		+		+			+	
	Estr	+		+	+		+	+	+	+		+	+	
	Hiper/Tel											+		+
	Microf								+			+		
	Nist		+					+						
	PregaEp				+									
	An.Corneana					+							+	
	An.Palp Forma/Posição						+							
	An.Pupilares			+			+							
	Caratarata ou An. de Posição								+		+	+	+	
	Colob.I											+		
	ErrosRef			+			+		+				+	+
	Glaucoma								+		+	+		
	HeterI							+					+	
Hipopl												+		
Anormalidades do segmento posterior	Alt.VRet				+	+						+		
	An.Disco Óptico					+							+	
	Colob.C											+		
	DeslRet											+		
	Hemani												+	

Achados Cardiológicos: AP: Atresia pulmonar; CIA: Comunicação interatrial; CIV: Comunicação interventricular; CoAo: Coarctação da aorta; Dext: Dextrocardia; DAo: Dilatação da aorta; DSVa: Dilatação do seio de valsalva; DSAV: Defeito do septo átrio ventricular; EVM: Espessamento da válvula mitral; EAo: Estenose aórtica; EVAo: Estenose de válvula aórtica; EP: Estenose pulmonar; FE: Fibroelastose endocárdica; PCA: Persistência do canal arterial; RM: Regurgitação mitral; TOF: Tetralogia de Fallot; VAoB: Válvula aórtica bicúspide.

Achados Oftalmológicos: Extrinsecos: Al.Cil: Alterações de cílios; An.Palp forma/Posição: Anormalidades palpebrais de forma/posição; Estr: Estrabismo; Hiper/Tel: Hipertelorismo/Telecanto; Microf: Microftalmia; Nist: Nistagmo; PregaEp: Prega epicântica.

Erros de refração e anormalidades do segmento anterior: An.Corneana: Anormalidade Corneana; An.Palp Forma/Posição: Anormalidades palpebrais de forma/posição; An.Pupilares: Anormalidades Pupilares; Catarata ou An. de Posição: Catarata ou anormalidades de posição; Colob.I: Coloboma de íris; ErrosRef: Erros de refração; Glaucom: Glaucoma; HeterI: Heterocromia de íris; Hipopl: Hipoplasia de íris.

Anormalidades do segmento posterior: Alt.VRet: Alteração dos vasos da retina; An.Disco Óptico: Anormalidades do disco óptico; Colob.C: Coloboma de coróide; DeslRet: Descolamento da retina; HermanI: Hemangioma intraorbital.

permitindo ampliar a dimensão do problema e impor que se façam estudos mais completos. A busca foi bastante ampla e sem limitação de idiomas, e esta sensibilidade é o ponto forte do estudo, e uma limitação intrínseca da revisão sistemática é a qualidade dos estudos incluídos.

Conclusão

Este estudo demonstrou a variedade de achados cardiológicos e oftalmológicos associados a essas síndromes genéticas, enfatizando que essa concomitância é relevante, e que os sinais do olho e anexos ou do coração exigem uma avaliação integrativa. Uma vez que esses casos são potencialmente capazes de danos funcionais graves e de alta morbidade, é recomendável que sua avaliação rotineira inclua o exame oftalmológico, e que a detecção primária de um desses sinais oculares possa determinar a avaliação de eventual alteração cardíaca ainda não reconhecida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira PHA, Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG, Rosa RFM, Cesa CC, Pellanda LC, Vilela MAP; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de

financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza BS, Pacheco EN, Menegazzo MS, Corrêa IS, Zen PRG, Rosa RFM, Cesa CC, Pellanda LC.

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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo 101593/2013-9. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo

Referências

1. Trevisan P, Rosa RF, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin GA, Zen PR. Congenital heart disease and chromosomopathies detected by the karyotype. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):262-71. Doi:HTTP://dx.doi.org/10.1590/0103-0558222014322213213
2. Trevisan P, Zen TD, Rosa RF, Silva JN, Koshiyama DB, Paskulin GA, Zen PR. Anormalidades cromossômicas entre pacientes com cardiopatia congênita. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):495-501. doi:10.5935/abc.20130204
3. Rosa RC, Rosa RF, Zen PR, Paskulin GA. Congenital heart defects and extracardiac malformations. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(2):243-51. doi:http://dx.doi.org/10.1590/50103-058220130
4. Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;65(2):160-6. doi:10.1002/(SIC)1096-8628(19961016)65:2<160.AID.AJMG16>
5. Karaman A. Medical problems in children with Down syndrome in the Erzurum area of Turkey. *Genet Couns*. 2010;21(4):385-95. PMID:21290968
6. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res*. 2004;35(1):31-5. doi:10.1016/j.arcmed.2003.06.005
7. Petreschi F, Digilio MC, Marino B, Di Ciommo V, Rava L, Palka G, et al. Prevalence of major malformations in infants with Down's syndrome. *Ital J Pediatr*. 2002;28(6): 488-93.
8. Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Pediatr Child Health*. 1992;28(5):383-6. doi:10.1111/j.1440-1754.1992.tb02697.X
9. Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C. Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev*. 1990;16(2):83-97. doi:10.1111/j.1365-2214.1990.tb00641.X
10. Beby F, Roche O, Burillon C, Denis P. Coats' disease and bilateral cataract in a child with Turner syndrome: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(12):1291-3. doi:10.1007/s00417-005-1194-X
11. Schinzel A, Schmid W, Fraccaro M, Tiepolo L, Zuffardi O, Opitz JM, et al. The "cat eye syndrome": dicentric small marker chromosome probably derived from a no.22 (tetrasomy 22pter to q11) associated with a characteristic phenotype. Report of 11 patients and delineation of the clinical picture. *Hum Genet*. 1981;57(2):148-58. PMID:6785205
12. Abel HP, O'Leary DJ. Optometric findings in velocardiofacial syndrome. *Optom Vis Sci*. 1997;74(12):1007-10. PMID:9423991
13. Dai L, Bellugi U, Chen XN, Pulst-Korenberg AM, Järvinen-Pasley A, Tirosh-Wagner T, et al. Is it Williams syndrome? GTF2IRD1 implicated in visual-spatial construction and GTF2I in sociability revealed by high resolution arrays. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(3):302-14. doi: 10.1002/ajmg.a.32652.
14. Brémond-Gignac D, Gérard-Blanluet M, Copin H, Bitoun P, Baumann C, Crolla JA, et al. Three patients with hallucal polydactyly and WAGR syndrome, including discordant expression of Wilms tumor in MZ twins. *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):422-5. doi:10.1002/ajmg.a.30646
15. Hou JW. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular cytogenetic studies. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005;46(3):143-8. PMID:16231561
16. El-Koofy NM, El-Mahdy R, Fahmy ME, El-Hennawy A, Farag MY, El-Karaksy HM. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(2):199-206. PMID:20677167
17. Ahn BS, Oh SY. Clinical characteristics of CHARGE syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 1998;12(2):130-4. https://doi.org/10.3341/kjo.1998.12.2.130

18. Ming JE, Russell KL, Bason L, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):249-52 doi:10.1002/ajmg.a.20277
19. Butt Z, Dhillon B, McLean H. Central retinal artery occlusion in a patient with Marfan's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(2):281-4. PMID:1609581
20. Horiguchi T, Takeshita K. Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: Longitudinal assessment. *Brain Dev*. 2003;25(4):291-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(02\)00227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00227-9)
21. Curry CJ, Carey JC, Holland JS, Chopra D, Fineman R, Golabi M, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome-type II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet*. 1987;26(1):45-57. doi:10.1002/ajmg.1320260110
22. Farra C, Yunis K, Mikati M, Yazbeck N, Majdalani M, Awwad J. Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal Fluoxetine ingestion: Cause or coincidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(7):582-5. doi:10.1002/bdra.20674.
23. Bosch-Banyeras JM, Zuasnarab A, Puig A, Catala M, Cuatrecasas JM. Poland-Möbius syndrome associated with dextrocardia. *J Med Genet*. 1998;21(1):70-1. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.21.1.70>
24. Frank RA, Frosch PJ. Adams-Oliver syndrome: cutis marmorata teleangiectatica congenita with multiple anomalies. *Dermatology*. 1993;187(3):205-8. PMID:8219425
25. Kost S, Seidel H, Balling G, Hess J. Alstrom syndrome-a rare disease presenting with dilative cardiomyopathy and blindness - Two case reports. *Cardiol Young*. 21(Suppl. 1): S99.
26. Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA. Incontinentiapiigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): multisystem disease observed in two generations. *Cutis*. 1996;58(5):329-36. PMID:8934072
27. Lindberg K, Brunvand L. Congenital mydriasis combined with aneurysmal dilatation of a persistent ductusarteriosusBotalli: A rare syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(4):508-9. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.004496.X
28. Kalpakian B, Choy AE, Sparkes RS. Duane syndrome associated with features of the cat-eye syndrome and mosaicism for a supernumerary chromosome probably derived from number 22. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1988;25(6):293-7. doi: 10.3928/0191-3913-19881101-09.
29. Iordănescu C, Denislam D, Avram E, Chiru A, Busuioc M, Cioabla D. Ocular manifestations in progeria. *Oftalmologia*. 1995;39(1):56-7. Romanian. PMID:7539290
30. Russell-Eggitt IM, Taylor DS, Clayton PT, Garner A, Kriss A, Taylor JF. Leber's congenital amaurosis--a new syndrome with a cardiomyopathy. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(4):250-4. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.73.4.250>
31. Neuhäuser C, Opitz JM. Studies of malformation syndromes in man XXXX: multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome or variant familial developmental pattern; differential diagnosis and description of the McDonough syndrome (with XXY son from XY/XXY father). *Z Kinderheilkd*. 1975;120(4):231-42. PMID:1189520
32. Adam MP, Conta J, Bean LJH. Mowat-Wilson Syndrome. 2007 Mar 28 [Updated 2013 Nov 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/> PMID:20301585
33. Gorlin RJ. Otodontal syndrome, oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome, and lobodontia: dental disorders of interest to the pediatric radiologist. *Pediatr Radiol*. 1998;28(10):802-4. doi:10.1007/s002470050469
34. Hasselbeck C, Huber H, Wolferstetter E, Weber P, Schmid E, Markus S, et al. From clinics to genetics: A novel stop mutation in exon 2 of the SALL4 gene causing clinical Townes-Brocks or atypical Okiihiro syndrome. *Med Genet*. 23:146-7.
35. Kondoh T, Okamoto N, Norimatsu N, Uetani M, Nishimura G, Moriuchi H. A Japanese case of oto-palato-digital syndrome type II: an apparent lack of phenotype-genotype correlation. *J Hum Genet* 2007;52(4):370-3. doi:10.1007/s10038-007-0108-7
36. Hanna NN, Eickholt K, Agamanolis D, Burnstine R, Edward DP. Atypical Peters plus syndrome with new associations. *J AAPOS*. 2010;14(2):181-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2010.02.003.
37. Bajaj A, Dyke P, Zaleski C, Cava J, McPherson E. Tessier No. 7 cleft with PHACE syndrome: The case for pulmonary vascular steal. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2298-301. doi: 10.1002/ajmg.a.34166.
38. Scalais E, Verloes A, Sacré JP, Piérard GE, Rizzo WB. Sjogren-Larsson-like syndrome with bone dysplasia and normal fatty alcohol NAD(+) oxidoreductase activity. *Pediatr Neurol*. 1992;8(6):459-65. PMID:1476577
39. Vilela MA, Sbruzzi G, Pellanda LC. Prevalence of ophthalmological abnormalities in children and adolescents with CHD: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiol Young*. 2016;26(3):477-84. doi: 10.1017/S104795111500044X
40. Nisli K. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):377-8. doi:10.2223/JPED.1940.



Déficit Cognitivo na Insuficiência Cardíaca e os Benefícios da Atividade Física Aeróbia

Cognitive Deficit in Heart Failure and the Benefits of Aerobic Physical Activity

Maria Luíza de Medeiros Rêgo, Daniel Aranha Rego Cabral, Eduardo Bodnariuc Fontes

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); NeuroEx, Natal, RN – Brasil

Resumo

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome clínica prevalente em todo o mundo e de grande contribuição para a morbimortalidade de cardiopatas no Brasil. Além disso, tal patologia é fortemente relacionada à disfunção cerebral, sendo constatada alta prevalência de comprometimento cognitivo. Muitos mecanismos podem ser relacionados à perda cognitiva, como hipoperfusão cerebral, atrofia e perda de massa cinzenta do cérebro e, ainda, disfunção do sistema nervoso autônomo. A literatura é clara quanto aos benefícios da atividade física aeróbia em populações saudáveis na modulação do sistema nervoso autônomo e nas funções cerebrais. Na população de insuficientes cardíacos, estudos demonstram que o exercício é associado à melhora na função cognitiva, assim como na regulação autonômica cardíaca. Entretanto, pouca ênfase foi dada aos mecanismos pelos quais a atividade física aeróbia pode beneficiar o funcionamento cerebral, o sistema nervoso autônomo e repercutir em um melhor desempenho cognitivo, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca. Dessa forma, o presente trabalho apresenta as vias pelas quais áreas cerebrais responsáveis pela cognição atuam também na modulação do sistema nervoso autônomo, e ressalta sua importância para o entendimento do comprometimento cognitivo frente à fisiopatologia da insuficiência cardíaca. É descrito ainda o modo pelo qual a atividade física aeróbia pode promover benefícios quando integrado à terapêutica, associada a um melhor prognóstico do quadro clínico desses pacientes.

A insuficiência cardíaca (IC) é responsável por cerca de 50% de todas as internações hospitalares que ocorrem na América do Sul¹ e é uma das causas mais frequente de hospitalização por doenças cardiovasculares.² Além da direta influência no controle autonômico cardíaco, a IC é fortemente relacionada à presença de disfunção cerebral e comprometimento cognitivo, acometendo cerca de 75% dessa população.³ Esse déficit cognitivo está associado às funções executivas, incluindo dificuldades no planejamento e execução das ações, baixa capacidade de resolução de problemas e de inibição de comportamentos.⁴ Na prática, isso é traduzido como menor

capacidade de realizar atividades do cotidiano como compras, alimentação e locomoção – incluindo a deambulação – além de relacionar-se com menores níveis de autocuidado, maiores índices de hospitalizações, aumento de gastos com as mais frequentes entradas nos hospitais e, por fim, há um aumento da morbimortalidade nessa patologia. Nesse sentido, diversos tratamentos são realizados com intuito de amenizar os efeitos deletérios causados pela IC. Contudo, esses tratamentos, quase sempre envolvem procedimentos invasivos e/ou medicamentosos como transplante de coração, dispositivo de assistência do ventrículo esquerdo, betabloqueadores, antagonistas de aldosterona e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Todos esses fármacos, apesar de terem resultados benéficos comprovados, podem desenvolver diversos tipos de efeitos colaterais como insuficiência renal e hiperpotassemia.² Nesse sentido, o exercício físico tem sido apontado como uma importante ferramenta auxiliar no tratamento de pacientes com IC, no entanto, pouco tem sido tratado sobre seus benefícios à função cerebral. No presente trabalho, são apresentadas as vias pelas quais o córtex pré-frontal (CPF) está intimamente ligado à regulação do controle autonômico cardíaco e ressalta sua influência sobre o comprometimento cognitivo em pacientes com IC. Além disso, é descrito como a prática regular de atividade física pode promover benefícios à função cerebral e desempenho cognitivo nessa população, além da contribuição sobre o controle autonômico cardíaco já amplamente descrito.

Buscando a gênese desse problema, muitos mecanismos podem ser relacionados à perda cognitiva, como hipoperfusão cerebral, atrofia e perda de massa cinzenta do cérebro, bem como disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA).⁵ Um estudo com neuroimagem em pacientes CF II constatou que os indivíduos portadores dessa síndrome tinham prejuízo em diversas áreas cerebrais como o hipocampo (conversão de memória de curto prazo em memória de longo prazo), núcleo caudado (modulação de movimentos corporais), CPF (funções executivas: tomada de decisão, planejamento, controle inibitório) e hipotálamo, áreas fundamentais em processos cognitivos e controle autonômico.⁵ Nessa perspectiva, vale ressaltar a existência de um recente modelo fisiopatológico do declínio cognitivo nessa população, o qual afirma que um conjunto de fatores como hipoperfusão, hipóxia, aumento de citocinas inflamatórias, doenças tromboembólicas e anormalidades hemodinâmicas podem levar à atrofia de massa cerebral, gerando déficits cognitivos.⁶ Outro ponto importante a ser ressaltado sobre a fisiopatologia imposta pela IC é a severa disfunção no SNA, caracterizada pelo aumento do tônus simpático e diminuição do parassimpático⁷ podendo

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Indicadores de Morbimortalidade; Cognição; Exercício.

Correspondência: Maria Luíza de Medeiros Rêgo •

Rua Raimundo Chaves, 1652, F5. CEP 59064-390, Candelária, Natal, RN – Brasil

E-mail: marialuizamedeiros@gmail.com, eduardobfontes@gmail.com

Artigo recebido em 17/06/2017, revisado em 30/08/2017, aceito em 25/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180002

estar relacionada à vasoconstrição.⁸ Como consequência desse balanço autonômico com sobreposição simpática, há dificuldade para a chegada de sangue em diversos sistemas do corpo, incluindo o cérebro. A hipoperfusão cerebral em pacientes com IC pode levar à redução da capacidade funcional⁹ e déficits cognitivos.⁵ Mais especificamente, o comprometimento permanente da perfusão cerebral e isquemia crônica em áreas profundas podem resultar em dano cognitivo e dificuldade na execução de atividades rotineiras. O hipocampo, por exemplo, possui plasticidade neural frente à menor oferta de oxigênio e pode ter sua massa diminuída e, possivelmente, causar prejuízos de memória.¹⁰

Tem sido demonstrado que pacientes CF I-III possuem baixo fluxo sanguíneo cerebral (FSC) na posição sentada e isso está relacionado com baixo débito cardíaco, podendo causar intensa hipoperfusão na realização de tarefas simples, como o ato de sair de uma posição deitada para uma sentada.⁹ Logo, com menor oferta de oxigênio ao cérebro, os prejuízos cognitivos são praticamente inevitáveis. Além disso, já foi observado que o grau da disfunção cognitiva pode servir como preditor de complicações cardiovasculares em pacientes com IC. No estudo, 246 pacientes CF II – IV realizaram o *Montreal Cognitive Assessment* para avaliar a capacidade cognitiva e foi demonstrado que o pior desempenho no teste foi daqueles com maiores chances de eventos cardiovasculares em até 180 dias.¹¹ Desse modo, a cognição parece estar intimamente relacionada ao grau de oxigenação cerebral e, quanto mais hipoperfundido for o cérebro, maior será a disfunção do sistema nervoso, indicando maior prejuízo no débito cardíaco e menor capacidade em modular a atividade autonômica, aumentando o risco de eventos cardio e cerebrovasculares.

Dito isso, a literatura é clara quanto aos benefícios da atividade física aeróbia (AFA), em populações saudáveis, na modulação do SNA e nas funções cerebrais e cognitivas. Evidências mostram que a AFA realizada cronicamente, tem a capacidade de promover efeitos benéficos na saúde cardiovascular, mediados pelo aumento do tônus vagal e diminuição da atividade simpática no nodo sinusal, com melhora da função vascular, remodelamento cardíaco e funções renais-adrenais.¹² No entanto, a AFA regular também tem demonstrado papel importante na modulação de algumas regiões cerebrais de fundamental importância nos processos cognitivos, através do aumento do FSC, no CPF,¹³ do aumento do volume no hipocampo,¹⁰ do aumento das concentrações de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) (crescimento de novos capilares) e de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (fortalecimento de conexões sinápticas),¹⁴ bem como angiogênese em regiões do lobo-frontal.¹⁵ Logo, essas mudanças funcionais, bioquímicas e morfológicas do cérebro estão fortemente ligadas à melhora cognitiva.

Seguindo essa linha de raciocínio, em um estudo com pacientes CF III e fração de ejeção $\leq 35\%$, foi realizada uma intervenção de 18 semanas (duas vezes por semana) de exercícios físicos que alternavam entre esteira, cicloergômetro e simulador de escada. Os resultados demonstraram que o exercício aprimorou as funções cognitivas de atenção seletiva e velocidade psicomotora.¹⁶ Além disso, o desempenho do teste de caminhada de seis minutos e a pontuação no Mini

Exame do Estado Mental tem sido diretamente correlacionados, indicando que quanto menor a capacidade cardiovascular funcional do sujeito, menor sua capacidade cognitiva.¹⁷ Nesse ínterim, é válido mencionar que comumente os pacientes saem dos consultórios médicos tendo escutado que a prática de exercícios físicos é importante para combater o sedentarismo, melhorar a função do músculo cardíaco e, portanto, tornarem-se mais saudáveis e com melhor qualidade de vida. Entretanto, é preocupante a pouca ênfase dada aos benefícios cognitivos e a melhoria na função cerebral que a atividade física pode proporcionar aos portadores de IC.

Nesse contexto, uma recente revisão aborda a prática da AFA como um fator benéfico por prevenir e até reverter os prejuízos cognitivos causados principalmente pela diminuição do FSC nessa população. Esse benefício seria consequência tanto da melhora na atividade contrátil muscular cardíaca, quanto da diminuição da resistência vascular periférica por uma diminuição da ativação simpática.¹⁸ Ainda, já foram demonstrados os possíveis efeitos da AFA no SNA de pacientes com doenças cardíacas como no caso da IC, indicando a possível modulação simpatovagal com aumento do tônus parassimpático e diminuição da atividade simpática, a qual constitui um quadro extremamente importante e decisivo para essa população.¹⁹ Contudo, pouco destaque foi dado a integração entre o FSC e o sistema nervoso autônomo, bem como na modulação do SNA em decorrência da realização do exercício em pacientes com IC. Além das possíveis vias de integração decorrentes dessa modulação do SNA e da sua influência na atividade do SNC de modo geral, implicando maiores benefícios para o indivíduo.

As vias pelas quais regiões frontais, como o CPF, atuam na modulação do SNA são importantes para o entendimento da fisiopatologia da IC, bem como para entender como o AFA pode interferir nesses dois aspectos (cognição e controle autonômico cardíaco). Nesse sentido, foi proposto um modelo neurovisceral pelo qual o CPF tem função inibitória sobre a amígdala²⁰ (área integrativa que recebe aferências sensoriais, confere cunho emocional e emite eferências para áreas corticais). Entretanto, quando essa região está desinibida, situação que pode ocorrer devido ao menor FSC no CPF, permite a ativação de neurônios simpáticos e diminuição da ação de neurônios parassimpáticos, ambos no tronco cerebral,²⁰ desencadeando um balanço autonômico nervoso com predomínio simpático. Sabe-se que a AFA tem papel atuante, especialmente no CPF¹³ e na modulação autonômica,¹² criando um sistema que se retroalimenta, no qual a AFA atua em várias esferas, culminando com a melhora cognitiva dos pacientes (Figura 1) e, consequentemente, melhorando o prognóstico.

Com isso, pode-se notar que os danos causados nos aspectos cognitivos são, muitas vezes, reversíveis e, portanto, possíveis de melhorar as funções executivas¹⁸ aumentando a qualidade de vida desses pacientes. Vale ressaltar, então, que a AFA é uma ferramenta útil como parte do tratamento desses pacientes, além de ser uma alternativa não farmacológica e de baixo custo. Apesar de a AFA ser de fácil realização em sujeitos saudáveis, não se pode afirmar o mesmo para os portadores de IC. Pacientes CF IV, por exemplo, não são aconselhados a realizar atividade física. Além disso, alguns procedimentos

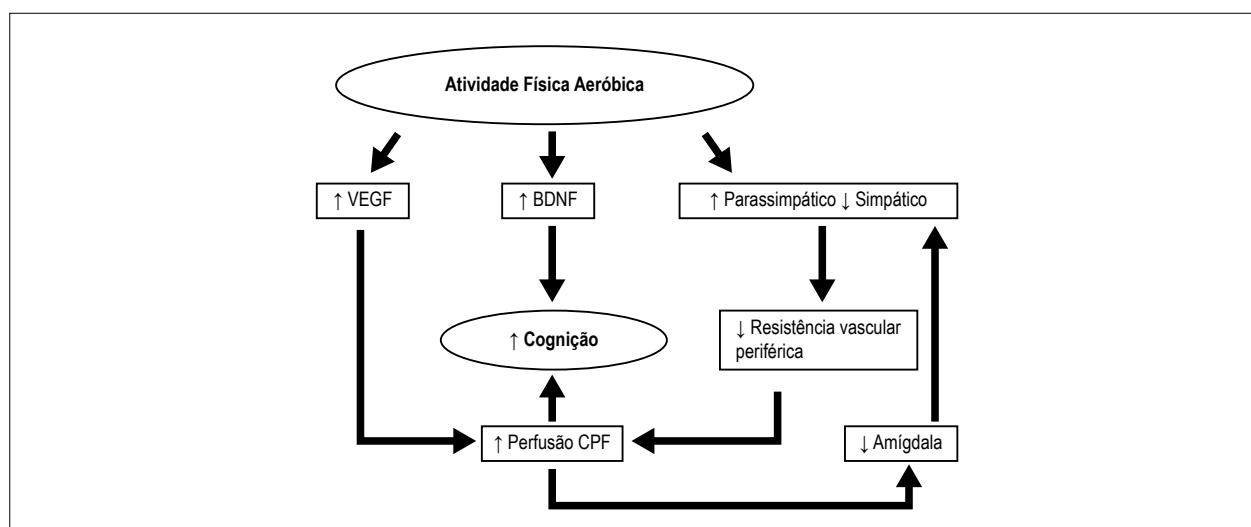


Figura 1 – Atividade física aeróbica promove aumento nas concentrações de VEGF e BDNF podendo melhorar processos cognitivos e aumentar o tônus parassimpático e diminuir a ativação simpática. Essa condição pode diminuir a resistência vascular periférica e levar ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral no córtex pré-frontal, interferindo positivamente na capacidade cognitiva. Com o aumento do fluxo sanguíneo cerebral no córtex pré-frontal, pode haver uma inibição da amígdala promovendo a um aumento vagal e diminuição simpática, retroalimentado o sistema. VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro.

devem ser feitos antes da prática, como a realização do teste de esforço máximo para análise da condição física e clínica. A prescrição deve ser feita com base em avaliações realizadas periodicamente pelo cardiologista e na estratificação de risco do paciente e a prática não deve ser realizada sem supervisão.²

Logo, fica clara a importância da atividade física em um contexto bem mais amplo e que vai além da melhora do coração, que é o benefício da função cerebral de insuficientes cardíacos, através de mudanças funcionais e morfológicas no cérebro e SNA, implicando maior eficiência em processos cognitivos. Portanto, é válido enfatizar mais uma vez a prescrição da AFA com foco também na cognição, com a justificativa de potencializar o desempenho nas atividades básicas e instrumentais dessa população e explicitando seus benefícios práticos e a sua contribuição na possibilidade de um maior bem-estar dos pacientes durante a evolução do quadro clínico.

Por fim, somada ao combate ao sedentarismo e à melhora do músculo cardíaco, a prescrição da AFA deve ser voltada ao benefício cognitivo, com repercussão no manejo de possíveis limitações cotidianas, como ir às compras, comprometimento da compreensão, comunicação e das relações interpessoais.

Essa pode ser uma forma de aumentar a adesão do paciente a esse componente terapêutico, auxiliando o seu tratamento e trazendo mais benefícios e qualidade de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rêgo MLM, Cabral DAR, Fontes EB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):147-56. PMID: 23597301.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl.1):3-70. PMID: 20963312.
3. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):440-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.11.001.
4. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
5. Woo MA, Kumar R, Macey PM, Fonarow GC, Harper RM. Brain injury in autonomic, emotional, and cognitive regulatory areas in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2009;15(3):214-23. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.020.
6. Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, Ezekowitz J. Cognitive decline in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):661-73. doi: 10.1007/s10741-016-9568-1.

7. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510-6. PMID: 9769304.
8. Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlmann O, Ryan TJ, Gavras H. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(4):758-65. PMID: 3514728.
9. Fraser KS, Heckman GA, McKelvie RS, Harkness K, Middleton LE, Hughson RL. Cerebral hypoperfusion is exaggerated with an upright posture in heart failure: impact of depressed cardiac output. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):168-75. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.017.
10. van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med*. 2008;10(2):128-40. doi: 10.1007/s12017-008-8028-z.
11. Gelow JM, Mudd JO, Chien CV, Lee CS. Usefulness of cognitive dysfunction in heart failure to predict cardiovascular risk at 180 days. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):778-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.040.
12. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:147-60. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00013-4.
13. Tempest GD, Davranche K, Brisswalter J, Perrey S, Radel R. The differential effects of prolonged exercise upon executive function and cerebral oxygenation. *Brain Cogn*. 2017 Apr;113:133-41. doi: 10.1016/j.bandc.2017.02.001.
14. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):58-65. doi: 10.1038/nrn2298.
15. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003;117(4):1037-46. PMID: 12654355.
16. Tanne D, Freimark D, Poreh A, Merzeliak O, Bruck B, Schwammenthal Y, et al. Cognitive functions in severe congestive heart failure before and after an exercise training program. *Int J Cardiol*. 2005;103(2):145-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.044.
17. Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, Orso F, Colombi C, Fumagalli S, et al. Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res*. 2010;22(4):308-13. PMID: 21116123.
18. Galioto R, Fedor AF, Gunstad J. Possible neurocognitive benefits of exercise in persons with heart failure. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2015 Oct 23;12:6. doi: 10.1186/s11556-015-0151-x.
19. Besnier F, Labrunée M, Pathak A, Pavy-Le Traon A, Galès C, Sénard JM, et al. Exercise training-induced modification in autonomic nervous system: An update for cardiac patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60(1):27-35. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.002.
20. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):81-8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004.



Caso 1/2018 – Síndrome Restritiva, Preponderante de Ventrículo Esquerdo, em Mulher de 28 Anos

Case 1/2018 – Preponderant Left Ventricular Restrictive Syndrome in a 28-Year-Old Woman

Edmar Atik e Danielle Haddad Syllos Dezen

Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil

Dados clínicos: Aumento do átrio esquerdo conhecido desde os 8 anos de idade quando foi rotulada como portadora de síndrome restritiva idiopática de ventrículo esquerdo. Desde então houve aumento progressivo dessa cavidade com o aparecimento de cansaço aos esforços e fibrilação atrial há 5 meses, revertidos na ocasião com choque elétrico e amiodarona. Apesar de dose elevada desta droga, 400 mg/dia, a frequência cardíaca manteve-se elevada em torno de 100 bpm, tendo desenvolvido disfunção tireoideiana com elevação do TSH e diminuição hormonal. A arritmia reapareceu 2 meses após e motivou nova investigação clínica.

Exame Físico: eupneica, acianótica, pulsos normais, FC = 96 bpm, PA = 100x70 mmHg.

Impulsões venosas no pescoço. No precórdio não há impulsões, bulhas cardíacas normais, sem sopros audíveis. Terceira bulha inconstante por vezes. Pulmões limpos. Abdome sem alterações.

Exames complementares

Radiografia de tórax: área cardíaca normal com nítido aumento do átrio esquerdo em duplo contorno atrial e trama vascular pulmonar mais saliente nos campos superiores (Figura 1).

Eletrocardiograma: flutter atrial e distúrbio de condução pelo ramo direito com morfologia rr' em V1. AQRS = +70° AT = +110°

Ecocardiograma: aumento exclusivo do átrio esquerdo. Ao = 28, AE = 53, VD = 22, VE = 40, Septo = 8, parede posterior = 10, FEVE = 68%, PSVD = 53 mmHg. Veia cava superior dilatada e sem discinesias ventriculares (Figura 1).

Ressonância nuclear magnética: sem fibrose no realce tardio.

Cateterismo cardíaco: revelou sinais de restrição ao enchimento ventricular esquerdo com hipertensão pulmonar discreta. AD = 12, VD=35/10, AP = 35/20-28, CP = 20, VE = 80/5-18, Ao = 80/50-64. DC = 3,1 l/min, RVP = 2,58 W, RVS = 16,75 W. A angiografia salientou claramente o retardo de esvaziamento atrial esquerdo, a

hipertrofia do ventrículo direito e a parede lisa do endocárdio de ventrículo esquerdo (Figura 1).

Biópsia endomiocárdica do septo de VD: Cinco fragmentos de miocárdio do ventrículo direito de consistência elástica e acastanhados, medindo 4x3x1 mm mostraram hipertrofia discreta e difusa em cardiomiócitos e fibrose miocárdica intersticial moderada e focal, ausência de infiltrado inflamatório, ausência de deposição de proteína amiloide pelo método histoquímico de Vermelho Congo, pesquisa histoquímica negativa de glicogênio e de mucopolissacarídeos neutros e de ácidos pelo método de ácido periódico de Schiff, com e sem diástase.

Diagnóstico Clínico: síndrome restritiva idiopática com aumento isolado do átrio esquerdo com flutter atrial e hipertensão pulmonar, além de hipotireoidismo pelo uso da amiodarona em dose alta.

Raciocínio Clínico: em paciente inicialmente assintomático com aumento mesmo discreto do átrio esquerdo, sem outros comemorativos, torna-se imperioso o diagnóstico de síndrome restritiva do ventrículo esquerdo. O aumento progressivo desta cavidade acentua mais ainda esse diagnóstico, ainda mais com o advento de sintomas congestivos pulmonares expressos pela dispneia, cansaço físico e aumento da trama vascular pulmonar, além do aparecimento do flutter atrial. As síndromes restritivas são classificadas em miocárdicas, não infiltrativas idiopáticas, as infiltrativas tipo amiloidose, sarcoidose, doença de Gaucher e de Huler; doenças de armazenamento tipo hemocromatose, doença de Fabry e armazenamento de glicogênio. Citam-se ainda as endomiocárdicas com fibrose, síndrome eosinofílica, o carcinoide, as por irradiação, de tumores malignos e por toxicidade por antraciclina.

Diagnóstico diferencial: sintomas de cansaço, aumento atrial, hipertensão arterial pulmonar e disfunção diastólica ventricular, asseveram o diagnóstico da síndrome restritiva. Por isso, a causa da mesma deve imediatamente ser procurada dentre as expostas acima, através os exames diagnósticos de imagem, aliados a biópsia cardíaca. O tratamento depende da causa, corticosteroides na sarcoidose, quelação na hemocromatose.

Conduta: Em face de discreta hipertensão arterial pulmonar houve indicação para o uso de betabloqueador adrenérgico tipo metoprolol-100 mg/dia, afim de melhorar o enchimento ventricular e diminuir a frequência cardíaca, após a suspensão obrigatória da amiodarona. Preconizou-se a ablação do flutter atrial afim também de melhorar o enchimento ventricular e impedir o maior aumento atrial esquerdo. Acompanhamento clínico rotineiro visa a preservação da condição atual no sentido de postergar a realização do transplante cardíaco.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Restritiva; Fibrilação Atrial; Eletrochoque; Disfunção Ventricular Esquerda; Hipertensão Pulmonar.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170186

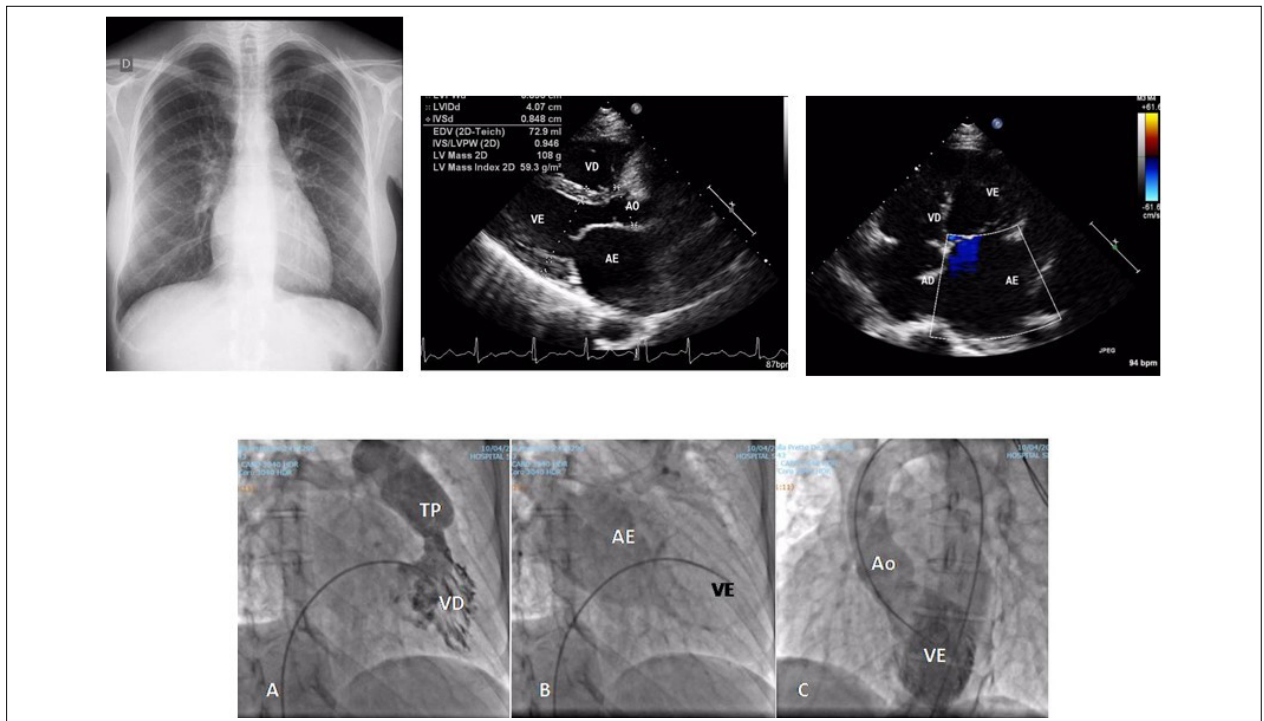


Figura 1 – Radiografia de tórax em PA salienta área cardíaca normal com nitido aumento do átrio esquerdo em duplo contorno no arco inferior direito e trama vascular pulmonar ligeiramente congesta nos campos superiores. As imagens ecocardiográficas salientam o aumento atrial esquerdo em projeção longitudinal e de 4 câmaras. Angiocardiografias mostram a hipertrofia do ventrículo direito (A), o retardo de esvaziamento atrial esquerdo (B) compatível com a síndrome restritiva do ventrículo esquerdo e esta cavidade com bordas internas lisas e de tamanho normal (C).

Comentários: A principal característica da síndrome restritiva é a da dificuldade de enchimento diastólico, com volume ventricular normal e com paredes ventriculares mais rígidas, apesar da espessura normal e com preservação da função sistólica. Ocasionalmente dá aumento proporcional do átrio esquerdo, congestão e hipertensão arterial pulmonar. As opções terapêuticas são raras e pouco efetivas e daí que o transplante cardíaco deve ser considerado nas fases mais avançadas.^{1,2} Descompressão atrial esquerda por

atrioseptostomia tem sido considerada afim de diminuir a congestão e a hipertensão pulmonar, possibilitando daí até a indicação mais tardia do transplante cardíaco.² Constitui-se na cardiomiopatia menos frequente de todos os tipos. Espectro genético aponta para mutações em genes sarcoméricos na metade dos casos.¹ Evolutivamente, a morte súbita ocorre em 80%, insuficiência cardíaca em 15%, endocardite infecciosa em 5%, de maneira preponderante abaixo de 20 anos de idade.

Referências

- Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Perez-Villa F, et al Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primary a genetic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):3021-3. Doi:10.1016/j.jacc.2016.04.024.
- Haas NA, Laser KT, Bach S, Kantzis M, Happel CM, Fischer M. Decompressive atrioseptostomy (DAS) for the treatment of severe pulmonary hypertension secondary to restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:845-7. Doi:10.1016/j.sjcard.2015.11.059.



Gravidez em Portadora de Doença de Kawasaki com Múltiplos Aneurismas de Artérias Coronárias

Pregnancy in Woman with Kawasaki Disease and Multiple Coronary Artery Aneurysms

Walkiria Samuel Avila, Antônio Fernando Diniz Freire, Alexandre Anderson de Sousa Soares, Ana Neri Rodrigues Epiácio Pereira, José Carlos Nicolau

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

Introdução

A doença de Kawasaki (DK), descrita em 1967, é uma vasculite sistêmica de etiologia desconhecida.¹ Constitui em uma importante causa de afecção cardíaca adquirida em crianças com idade inferior a cinco anos.² A DK é um distúrbio autoimune com quadro clínico composto por febre alta, exantema, conjuntivite, linfadenopatia cervical e edema periférico. Os exames laboratoriais são compatíveis com quadro inflamatório agudo.

A característica clínica mais importante da DK é o acometimento prevalente das artérias coronárias, que pode variar desde dilatação e estenose à formação de aneurismas (incidência de 5% nos pacientes adequadamente tratados e de 25% nos não tratados). Esses aneurismas de artérias coronárias (AAC), quando gigantes (definidos pelo diâmetro > 8 mm), estão associados a elevado risco de trombose, infarto agudo do miocárdio (IAM), rotura e morte súbita.²

A falta de diagnóstico e tratamento na fase aguda da doença na infância contribui para o aumento da frequência de mulheres grávidas com sequelas vasculares da DK.³ O manejo dessas pacientes não está estabelecido, principalmente nos casos sintomáticos. Os relatos existentes são de resolução da gravidez antes do termo. Não há relatos na literatura brasileira sobre o tema, sendo mais encontrados na americana e japonesa.

O objetivo desse trabalho é descrever o manejo de gravidez bem sucedida desde primeiro trimestre de gravidez até o termo em paciente com AAC gigante, sequela de DK com complicação trombótica.

Relato de Caso

Paciente de 32 anos de idade foi admitida no pronto socorro na 9ª semana da primeira gestação, queixando-se de dispneia e dor precordial discreta aos grandes esforços, de curta duração e bem tolerada. Apresentava história prévia de IAM com supra desnível do ST em parede inferior aos 30 anos de idade, com aneurismas gigantes e trombos nas

artérias coronárias evidenciados na cinecoronariografia (Figura 1C e 1D). Realizou angiotomografia de coronárias que confirmou os achados prévios, evidenciando coronárias ectásicas com múltiplas dilatações aneurismáticas e trombo mural (Figura 2). Na ocasião, foi feito o diagnóstico de DK, e a paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial com uso de sinvastatina, clopidogrel, atenolol e ácido acetil salicílico (AAS). No exame físico de admissão, paciente se encontrava eupneica, com pressão arterial 110/60 mmHg, frequência cardíaca de 80 batimentos/min, bulhas cardíacas rítmicas, normofonéticas e sem sopros, ausculta pulmonar normal, abdômen livre, pulsos normais à palpação. Nos exames complementares, eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com alteração difusa da repolarização ventricular, e seu ecocardiograma transtorácico é apresentado na Figura 1A e 1B.

Apesar das recomendações recebidas no acompanhamento ambulatorial para não engravidar, após o diagnóstico de gravidez, a paciente passou a ser acompanhada mais de perto na instituição. Foram prescritos AAS 100 mg/dia, propranolol 60 mg/dia e enoxaparina 40 mg/dia e o exame obstétrico periódico mostrou sempre vitalidade fetal preservada. Após 29 semanas, a paciente apresentou houve progressiva piora para classe funcional III da *New York Heart Association* (NYHA), acompanhada de queixas de palpitação e de dor precordial diária e atípica, o que motivou seu afastamento do trabalho com orientação para repouso domiciliar.

No curso da 34ª semana apresentou dor torácica difusa, dispneia e contrações uterinas. Optou-se então por hospitalização para repouso e ajuste da medicação. O exame obstétrico realizado na ocasião constatou contrações uterinas fracas e irregulares, altura uterina 33 cm, colo impérvio, feto único em situação longitudinal, apresentação cefálica, batimentos cardíacos regulares com 128 batimentos por minuto. A avaliação fetal foi realizada com perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria de artérias umbilicais normais. O peso fetal estimado estava adequado (percentil 60 da curva de Hadloch). Houve melhora importante dos quadros clínico e obstétrico como resultado do ajuste das doses de propranolol (80mg/dia via oral) e de enoxaparina (60 mg/2xdia subcutânea) e acréscimo de nitrato sublingual (se necessário) e progesterona natural micronizada (200 mg/2xdia em cápsula via vaginal). Os padrões eletrocardiográficos e ecocardiográficos não se modificaram durante a internação. Na 37ª semana de gestação, foi indicada cesárea e laqueadura tubárea. O parto foi realizado pela equipe obstétrica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HCFMUSP no Instituto do Coração (InCor) sem complicações, com o recém-nascido pesando 2860 g, saudável

Palavras-chave

Gravidez; Síndrome de Linfonodos Mucocutâneos; Aneurisma Coronário.

Correspondência: Walkiria Samuel Avila •

Rua Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: wsavila@cardiol.br, walkiria@incor.usp.br

Artigo recebido em 05/08/2017, revisado em 21/03/2017, aceito em 29/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170185

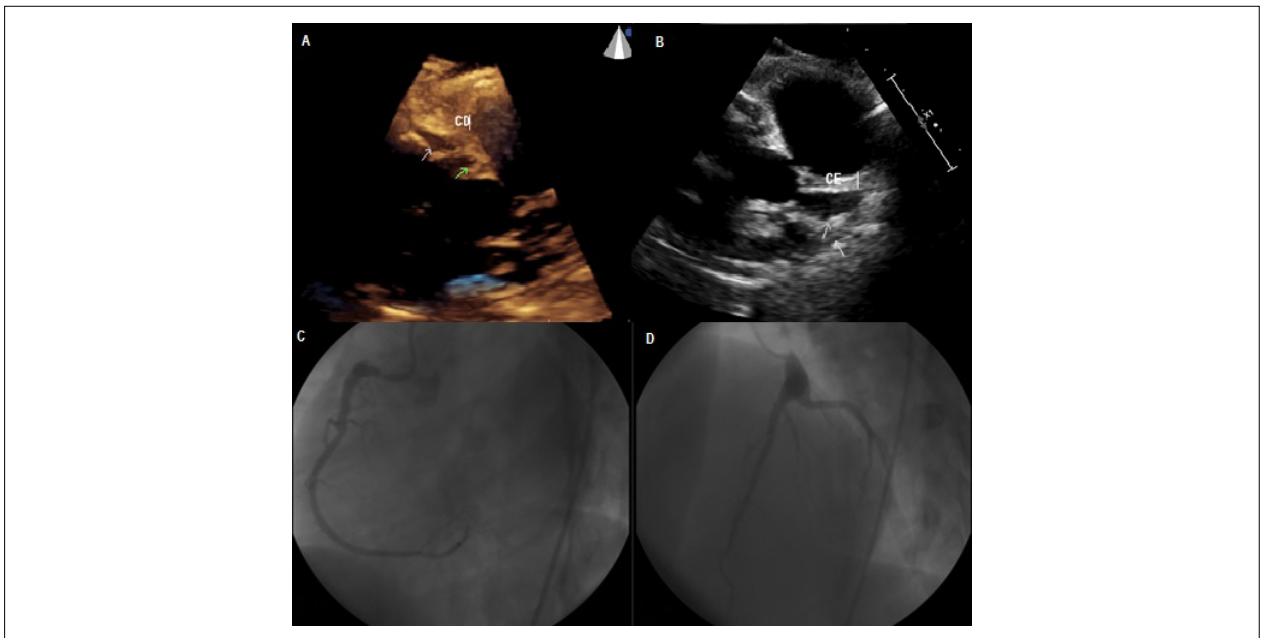


Figura 1 – (A e B) Ecocardiograma: FE 68%; AE 35 mm; Septo 8 mm; PP 8 mm; DdVE 45mm; DsVE 30 mm; PSAP 40 mmHg. Dilatação do tronco da coronária esquerda (7 mm). Ventriculo esquerdo com função sistólica e espessura miocárdica preservadas e sem alterações na mobilidade segmentar da parede. (C e D) Cateterismo Cardíaco (10/2013): Coronárias ectasiadas. CD dominante com lesão tubular excêntrica proximal de 50% com presença de trombo intracoronário; TCE com presença de dilatação aneurismática em terço distal; DA com ectasia em terço proximal, sem lesões obstrutivas. Cx com presença de ectasia proximal, sem lesões obstrutivas. FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo; PP: parede posterior, DdVE: diâmetro diastólico do ventriculo esquerdo; DsVE: diâmetro sistólico do ventriculo esquerdo; PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar. CD: artéria coronária direita; TCE: tronco da coronária esquerda; DA: artéria descendente anterior; Cx: artéria circunflexa.

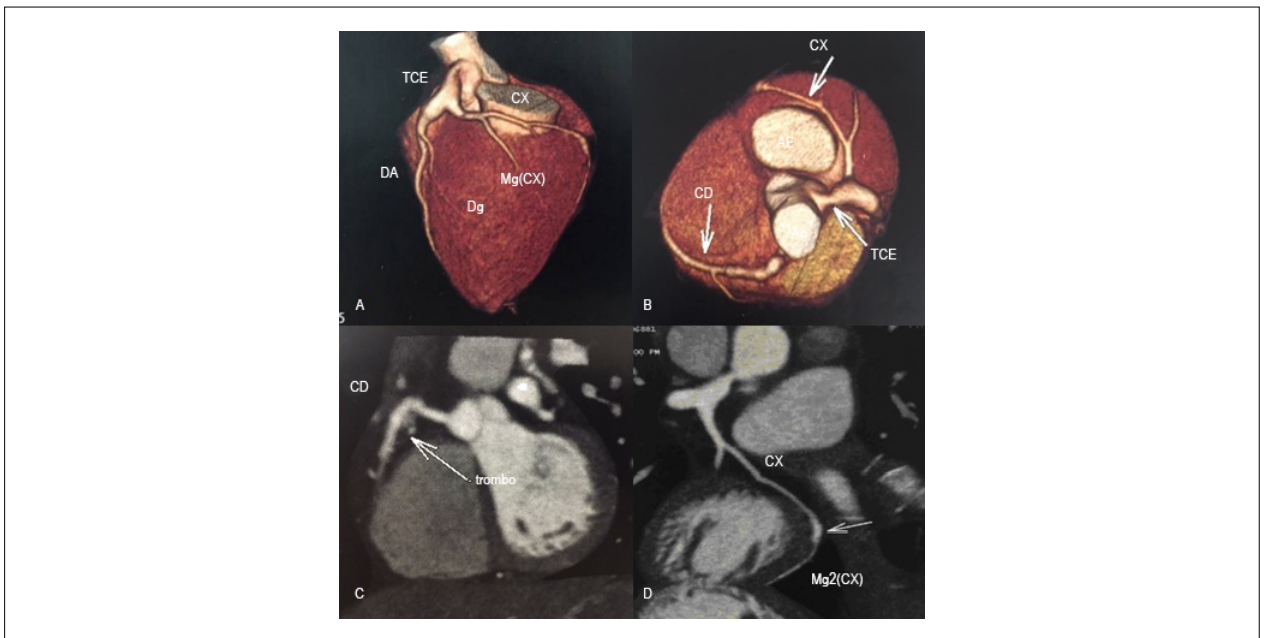


Figura 2 – Angiotomografia de coronárias mostrou dilatação aneurismática no terço distal do TCE (9 mm) e no óstio da DA (9,5 mm); CX com ectasia no óstio (3,7 mm); Mg 2 com aneurisma em segmento distal; CD com aneurisma sacular em terço proximal (9,8 mm em seu maior diâmetro), com trombo mural e pequena região calcificada. Escore total de 23.81 (Agaston) e 38.59 (Volume). TCE: tronco da coronária esquerda; DA: artéria descendente anterior; Dg: ramo diagonal; CX: artéria circunflexa; Mg(CX): ramo marginal da artéria circunflexa; Mg2(CX): segundo ramo marginal da artéria circunflexa; CD: artéria coronária direita; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta.

e adequado para a idade gestacional, Apgar 9 no quinto e 10 no décimo minuto de vida. A laqueadura tubérea foi realizada em sequência ao parto com anuência prévia do

cônjuge. A enoxaparina foi suspensa 12h antes e reintroduzida 24h após a cesárea. Prescreveu-se varfarina sódica 48h depois, ajustando-se a dose até alcançar a razão normatizada

Relato de Caso

internacional do tempo de protrombina (RNI) = 2, quando foi suspensa a enoxaparina e a paciente teve alta hospitalar. Em consulta clínica 60 dias depois, estava assintomática, amamentando e em uso diário de varfarina (RNI = 2) e AAS (100 mg/dia).

Discussão

As estratégias de prevenção de complicações em paciente com AAC gigantes por DK e infarto agudo prévio resultaram em sucesso materno-fetal no presente caso.

A primeira visita médica na 9ª semana de gestação permitiu planejar a terapêutica preventiva. O acompanhamento ambulatorial, internação e parto em hospital cardiológico com retaguarda intervencionista foram escolhidos pela eventual instabilidade da materna. No entanto, em casos assintomáticos, essa decisão não é rotina na literatura.³

A influência do estado hiperkinético e de hipercoagulabilidade inerente à gestação sobre as complicações (trombose, infarto do miocárdio e morte súbita) esperadas nessa paciente foi considerada. O potencial risco de rotura e/ou dissecação arterial é favorecido pelas supostas mudanças arteriais, que incluem: fragmentação das fibras reticulares, redução dos mucopolissacarídeos e perda da ondulação normal das fibras elásticas.⁴

O estudo de Wei et al.,⁵ que incluiu 38 casos de DK com AAC, mostrou a ocorrência de trombose em 17 deles e levantou a hipótese da associação com anticoagulação não efetiva. Em metanálise que incluiu 159 crianças com AAC gigantes, Su et al.⁶ documentaram que oclusão coronária, IAM e morte foram significativamente menores com a associação varfarina/aspirina, quando comparada ao uso de aspirina isolada. Nesta linha de raciocínio, a progressiva ativação dos fatores de coagulação na segunda metade da gestação e ativação extrema no parto levou os autores a recomendarem anticoagulação com ajuste de dose associada ao AAS. A enoxaparina foi utilizada no lugar da varfarina devido aos riscos hemorrágicos e de toxicidade fetal, em doses profiláticas até a 34ª semana e, posteriormente, em doses terapêuticas até 12h antes do parto. A droga foi reiniciada no puerpério até a reintrodução da varfarina, mantendo-se o RNI em faixa adequada.

O antecedente de infarto do miocárdio aumentou risco da gestação, embora a função ventricular preservada tenha sido um fator favorável à evolução. A demanda metabólica do miocárdio (devido a débito cardíaco e consumo de oxigênio aumentados, inerentes à gestação) justificou a queixa frequente de angina e dispneia, os quais foram controlados pelo uso de propranolol. Na dose de 60 mg/dia, não provocou comprometimento do crescimento fetal até a 32ª semana de gestação. A hipotensão arterial registrada, resultado da queda da resistência vascular periférica, restringiu o uso de nitratos pelo suposto comprometimento do fluxo útero-placentário.

No terceiro trimestre da gestação as contrações uterinas de grande amplitude (Braxton Hicks) são progressivamente mais

frequentes e podem ser confundidas com trabalho de parto prematuro, responsabilizando-se por 75% dos nascimentos antes da 37ª semana.⁷ Essas contrações, que provocam flutuações no retorno venoso e na frequência cardíaca, podem provocar instabilidade materna em pacientes com reserva cardíaca limitada. Esse quadro foi motivo da internação hospitalar da paciente no curso da 32ª semana de gestação. Decisão conjunta com o obstetra permitiu cautela em não antecipar o parto, ajustar a medicação para controle dos sintomas clínico-obstétricos e alcançar a maturidade fetal.

No que diz respeito à escolha do tipo de parto, estudo com 13 mulheres portadoras de DK⁸ e lesão coronária, mostrou que partos por via vaginal com auxílio de analgesia e anestesia peridural foram realizados em nove pacientes e, em três casos sintomáticos, optou-se pela cesárea. Esses dados corroboram a decisão adotada no presente caso. Ainda, laqueadura tubárea foi selecionada como método de anticoncepção mais seguro face à contraindicação de nova gravidez.

Conclusão

Este relato acrescentou à literatura um caso de gravidez com sucesso materno-fetal a termo de paciente sintomática com múltiplos AAC decorrentes de DK e antecedente de infarto do miocárdio. Ilustrou a importância da atuação multidisciplinar para levar a termo a gravidez com alto risco de complicações trombóticas. Contudo, o planejamento familiar, que inclui aconselhamento genético e considerações sobre futura gravidez, ainda é essencial. O risco de complicações não pode ser eliminado independentemente da estratégia terapêutica adotada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Avila WS; Obtenção de dados: Avila WS, Freire AFD, Soares AAS, Pereira ANRE; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Avila WS, Freire AFD, Soares AAS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila WS, Nicolau JC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease.; Council on Cardiovascular Disease in the Young.; American Heart Association.; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-71.
3. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB, Kahn AM, Tarsa M, Matsubara T, et al. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: management and outcomes. *BJOG*. 2014;121(11):1431-8.
4. Avila WS. Doença cardíaca durante a gravidez. In: Kalil R, Fuster V. *Medicina cardiovascular: reduzindo o impacto da doenças*. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 1693-711.
5. Wei YJ, Zhao XL, Liu BM, Niu H, Li Q. Cardiac complications in 38 cases of Kawasaki disease with coronary artery aneurysm diagnosed by echocardiography. *Echocardiography*. 2016;33(5):764-70.
6. Su D, Wang K, Qin S, Pang Y. Safety and efficacy of warfarin plus aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: a meta-analysis. *Cardiology*. 2014;129(1):55-64.
7. Zugaib MB, Bittar RE, Francisco RP. *V. Protocolos assistenciais*. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
8. Tsuda E, Ishihara Y, Kawamata K, Tsukano S, Negi R, Echigo S, et al. Pregnancy and delivery in patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Heart*. 2005;91(11):1481-2.



Cor Triatriatum Sinistrum

Cor Triatriatum Sinistrum

Hitesh Raheja, Vinod Namana, Norbert Moskovits, Gerald Hollander, Jacob Shani

Maimonides Medical Center, NY - USA

Um homem de 25 anos apresentou-se à clínica com queixas de palpitações. O ecocardiograma transtorácico (ETE) mostrou presença de membrana no átrio esquerdo sugestiva de cor triatriatum (coração triatrial) [Figura 1A]. Esse achado foi confirmado com ecocardiograma transesofágico (ETE), que revelou uma membrana no átrio esquerdo que se fixa na crista de Coumadin e no septo atrial, apenas caudal à fossa ovalis [Figura 1B].

Cor triatriatum sinistrum (CTS) é uma malformação congênita rara na qual o átrio esquerdo é dividido em duas câmaras por um septo fibromuscular fenestrado. A câmara do átrio esquerdo proximal posterior recebe as veias pulmonares e a câmara distal do átrio esquerdo anterior contém a válvula mitral e o apêndice atrial esquerdo. Cor triatriatum responde por 0,1% a 0,4% das cardiopatias congênicas. Esse defeito geralmente se manifesta durante a infância e na primeira infância. No entanto, alguns casos apresentam-se bem na idade adulta como em nosso paciente. Os sintomas mais comuns são dispneia, ortopneia, hemoptise, palpitações e dor torácica. Embora cor triatriatum possa ser uma lesão isolada

como em nosso paciente, é frequentemente associado com outras anomalias cardiovasculares congênicas, a maioria CIA. A ecocardiografia é o pilar do diagnóstico. O CTS é suspeitado pela presença de uma estrutura linear no átrio esquerdo no ETE. O ETE é usado para melhor visualização da membrana, medição de gradientes através da membrana e para reconhecer CIA. Em pacientes sintomáticos, o tratamento consiste na ressecção do diafragma e na correção das cardiopatias congênicas associadas. A abordagem conservadora é muitas vezes implementada em adultos assintomáticos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Raheja H, Namana V; Obtenção de dados: Raheja H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Raheja H, Namana V, Moskovits N, Hollander G, Shani J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da Residência Médica de Hitesh Raheja pela Maimonides Medical Center, NY – USA.

Palavras-chave

Coração Triatriado; Cardiopatias Congênicas; Ecocardiografia Transesofágiana.

Correspondência: Hitesh Raheja •

864 49th st Apt B-11. 11220, Brooklyn, New York – USA

E-mail: hiteshraheja88@gmail.com

Artigo recebido em 20/04/2017, revisado em 04/05/2017, aceito em 04/05/2017

DOI: 10.5935/abc.20170138

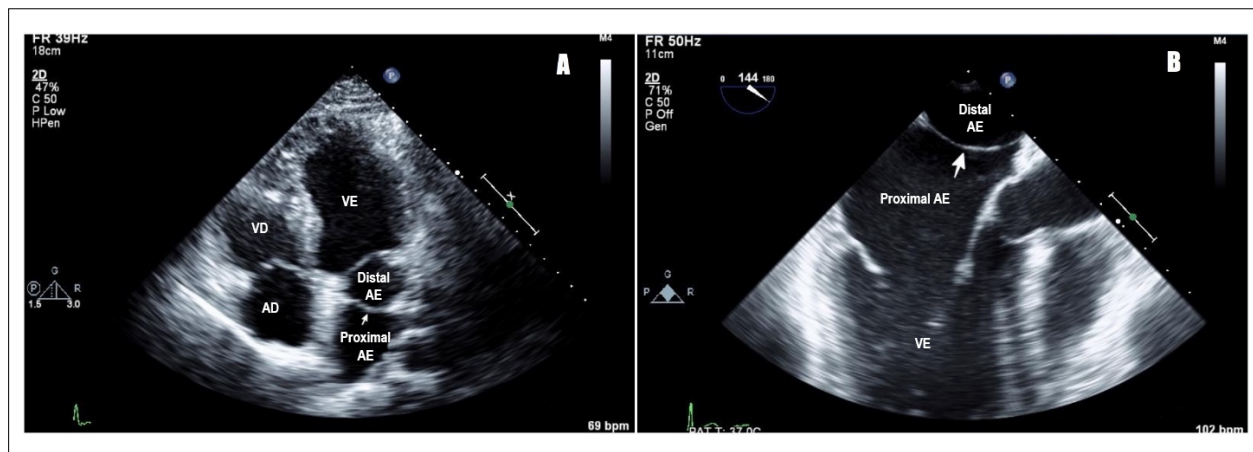


Figura 1 – A) Ecocardiograma transtorácico mostrando cor triatriatum: átrio esquerdo proximal e distal separado por uma membrana (Seta branca apontando), AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito. B) Ecocardiograma transesofágico mostrando cor triatriatum: átrio esquerdo proximal e distal separado por uma membrana (seta branca apontando), AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.



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

Caquexia Cardíaca - Uma Janela para os Distúrbios de Emaciação

Cardiac Cachexia – A Window to the Wasting Disorders

Andrew J Stewart Coats

IRCCS, San Raffaele-Pisana, Roma, Itália

Ao Editor

Li com interesse a recente revisão de Okoshi et al.¹ Foi uma leitura muito agradável que analisou as principais áreas de foco. No entanto, gostaria de reforçar alguns dos argumentos. Na seção sobre bloqueio neuro-hormonal, também houve um teste de fase 2 bem-sucedido do betabloqueador de quarta geração espindolol na caquexia de câncer.^{2,3} Claramente, os betabloqueadores também podem ser úteis na caquexia cardíaca devido ao seu papel crucial na insuficiência cardíaca em geral.

Palavras-chave

Caquexia; Síndrome de Emaciação; Exercício; Fenômenos Fisiológicos da Nutrição.

Correspondência: Andrew •

Monash University, 3068, Melbourne, Australia

Artigo recebido em 13/08/2017, revisado em 28/09/2017, aceito em 28/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180009

Outras drogas cardiovasculares também estão sendo investigadas pelos seus efeitos benéficos ou protetores sobre o músculo esquelético. Estes incluem, como observam os autores, o inibidor da ECA Imidapril. Outros, incluindo a trimetazidina, também estão sendo estudados.⁴ Um assunto problemático é que estamos começando do ponto de que não há terapias efetivas e testando as terapias uma a uma. A verdadeira complexidade multisistema da caquexia e ainda a sua semelhança em diferentes síndromes de falência orgânica implica uma abordagem multifocal a qual pode ser necessária para resolvê-la. Podemos precisar combinar bloqueio neuro-hormonal, modulação imunológica, suporte nutricional e exercícios com agentes pró-anabolizantes para obter benefícios clínicos reais. Talvez, como os autores apontam, a Caquexia Cardíaca, onde vários desses agentes já participam, pode ser um bom lugar para começar. O momento para um foco muito maior em todas as caquexias, incluindo, naturalmente, a caquexia cardíaca, é realmente aqui e agora.⁵

Referências

1. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):74-80. doi: 10.5935/abc.20160142.
2. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, Beadle J, Anker SD; for and on behalf of the ACT-ONE study group. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(3):355-65. doi: 10.1002/jcsm.12126.
3. Lainscak M, Laviano A. ACT-ONE - ACTION at last on cancer cachexia by adapting a novel action beta-blocker. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(4):400-2. doi: 10.1002/jcsm.12136.
4. Ferraro E, Pin F, Gorini S, Pontecorvo L, Ferri A, Mollace V, et al. Improvement of skeletal muscle performance in ageing by the metabolic modulator Trimetazidine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(4):449-57. doi:10.1002/jcsm.12097.
5. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(3):246-60. doi: 10.1002/jcsm.12118.

Carta-resposta

Realmente apreciamos os comentários no nosso manuscrito de revisão publicado na revista.¹ Os autores reforçaram nosso ponto de vista citando alguns trabalhos publicados após a submissão do nosso manuscrito. Concordamos que devemos iniciar imediatamente um foco maior na caquexia por todas as causas, visando a sua prevenção e tratamento. Embora o suporte nutricional tenha sido recomendado há muito tempo para o gerenciamento da caquexia, apenas mais recentemente o exercício foi destacado como uma ferramenta para gerenciar a perda de massa muscular e a sarcopenia.²⁻⁴ Como corretamente apontado, devido à capacidade de prevenir a perda de peso corporal em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, o bloqueio neuro-hormonal também foi

avaliado na caquexia não cardíaca. No entanto, no que diz respeito a outras terapias, como a modulação imunológica e agentes pró-anabolizantes, não há provas convincentes de uma resposta positiva^{3,5,6} sugerindo que são necessários estudos adicionais antes de podermos efetivamente prevenir e tratar a caquexia associada a diferentes doenças, incluindo cardíacas crônicas e insuficiência renal, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Marina P. Okoshi
Rafael V. Capalbo
Fernando G. Romeiro
Katashi Okoshi

Referências

1. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):74-80. doi: 10.5935/abc.20160142.
2. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget.* 2017;8(12):20428-40. doi: 10.18632/oncotarget.14670.
3. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(5):369-82. doi: 10.1177/1758834017698643.
4. Belloum Y, Rannou-Bekono F, Favier FB. Cancer-induced cardiac cachexia: pathogenesis and impact of physical activity (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(5):2543-52. doi: 10.3892/or.2017.5542.
5. von Haehling S, Ebner N, dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(6):323-41. doi: 10.1038/nrcardio.2017.51.
6. Lima AR, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Bonomo C, Gomes MJ. Effects of growth hormone on cardiac remodeling and soleus muscle in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oncotarget.* 2017;8(47):83009-21. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20583>.



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

Calendário

45º Congresso da SBCCV

19 a 21 de abril de 2018

Goiânia (GO)

<http://sbccv.org.br/45congresso/>

30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

De 9 a 12 de Maio de 2018

Bahia Othon Palace Hotel (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/congresso2018/default.asp>

Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - DEIC 2018

28 a 30 de junho de 2018

Goiânia (GO)

<http://www.deic2018.com.br/>

XXXVIII CONGRESSO NORTE-NORDESTE DE CARDIOLOGIA / XXIII CONGRESSO PARAIBANO DE CARDIOLOGIA

De 2 a 4 de Agosto de 2018

Centro de Convenções do Hotel Tambaú (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/congresso.html>

8º CONGRESSO BRASILEIRO DE IMAGEM CARDIOVASCULAR

De 9 a 11 de Agosto de 2018

CENTRO DE CONVENÇÕES CENTRO SUL

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatrics - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

Vol. 110, Nº 2, Fevereiro 2018

Dislipidemias

Características Clínicas, Antropométricas e Bioquímicas de Pacientes com ou sem Diagnóstico Confirmado de Hipercolesterolemia Familiar

Andrea De Lorenzo, Juliana Duarte Lopes da Silva, Cinthia E. James, Alexandre C. Pereira, Annie Seixas Bello Moreira

Eletrofisiologia Terapêutica (Ablação)

Uso Ininterrupto de Anticoagulantes Orais na Ablação de Flutter Atrial Istmo-Cavotricuspídeo Dependente: Coorte Unicêntrica de 154 Pacientes

Tiago Luiz Luz Leiria, Alexandre Kreling Medeiros, Eduardo Dytz Almeida, Antonio Lessa Gaudie Ley, Catarine Benta Lopes dos Santos, Roberto Toffani Sant'Anna, Marcelo Lapa Kruse, Leonardo Martins Pires, Gustavo Glotz de Lima

Hipertensão Arterial Sistêmica

Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial

Josária Ferraz Amaral, Diana de Medeiros Andrade Borsato, Isabelle Magalhães Guedes Freitas, Edgar Toschi-Dias, Daniel Godoy Martinez, Mateus Camaroti Laterza

Transplante Cardíaco – Clínico

Transplante Cardíaco por Cardiomiopatia Periparto: Uma Experiência de Centro Único

Nadia Bouabdallaoui, Sylvestre Marechaux, Shaïda Varnous, Guillaume Lebreton, Pierre Demondion, Frederic Mouquet, Pascal Leprince



Curso Auxiliar Preparatório para o
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível
em todas as
plataformas

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

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

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

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

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

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

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

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

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

Módulo 5

Outros temas importantes

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



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Agora você já pode acessar todas as **Publicações da SBC** em um só aplicativo

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações

