

Editorial

Da Medicina Baseada em Evidências para a Saúde de Precisão: Uso de Dados para Personalizar o Atendimento

Artigo Original

Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado

Artigo Original

Comparação de Parâmetros Cardíacos e Vasculares em Powerlifters e Corredores de Longa Distância: Um Estudo Transversal Comparativo

Artigo Original

O Valor Prognóstico e o uso Clínico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Pacientes Assintomáticos após Intervenção Coronariana Percutânea

Artigo Original

Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Artigo Original

Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise

Artigo Original

O Resultado da Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial Paroxística Depende da Anatomia das Veias Pulmonares

Artigo Original

Os Níveis Séricos de Ácido Úrico estão Associados a Fatores de Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens e de Meia-Idade Saudáveis

Artigo Original

Validação da Versão Brasileira do Questionário Curto para Avaliar Conhecimento de Pacientes com Doenças Cardiovasculares (CADE-Q SV)

Comunicação Breve

Manifestações Cardiovasculares da Doença de Erdheim-Chester: Uma série de Casos

Ponto de Vista

Morte Súbita no Atleta Jovem Brasileiro: Não Será Hora de Criarmos um Registro Genuinamente Nacional?

Correlação Anatomoclínica

Caso 6 - Mulher Portadora de Cardiopatia Isquêmica Internada por Dor Torácica e Choque

Relato de Caso

Miocardite com Choque Cardiogênico como Primeira Manifestação de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Carta ao Editor

Ansiedade e Depressão e a sua Relação com a Baixa Qualidade de Vida em Pacientes com Síndrome Metabólica



Sumário - Contents

Editorial

Da Medicina Baseada em Evidências para a Saúde de Precisão: Uso de Dados para Personalizar o Atendimento

From Evidence-Based Medicine to Precision Health: Using Data to Personalize Care

Marcio Sommer Bittencourt

..... página 762

Artigo Original - Original Article

Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado

Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives

Alan Carlos Nery dos Santos, Jefferson Petto, Diego Passos Diogo, Candice Rocha Seixas, Lunara Horn de Souza, Wagner Santos Araújo, Ana Marice Teixeira Ladeia

..... página 764

Minieditorial - Short Editorial

Alerta para Oxidação das Lipoproteínas de Baixa Densidade em Usuárias de Contraceptivos Combinados Orais

Warning Against Low-Density Lipoprotein Oxidation in Users of Oral Combined Contraceptives

Marcelo Chiara Bertolami

..... página 771

Artigo Original - Original Article

Comparação de Parâmetros Cardíacos e Vasculares em Powerlifters e Corredores de Longa Distância: Um Estudo Transversal Comparativo

Comparison of Cardiac and Vascular Parameters in Powerlifters and Long-Distance Runners: Comparative Cross-Sectional Study

Diego Vidaletti Silva, Gustavo Waclawovsky, Ana Beatriz Kramer, Cinara Stein, Bruna Eibel, Guilherme Brasil Grezzana, Maximiliano Isoppo Schaun, Alexandre Machado Lehnen

..... página 772

Minieditorial - Short Editorial

A Natureza do Remodelamento Cardíaco Induzido por Exercício Físico: Mais Evidências em Direção à Adaptação Normal do Coração

The Nature of Cardiac Remodeling Due to Physical Exercise: More Evidence Towards to the Normal Adaptive Responses of the Heart

Lucas Helal e Anderson Donelli da Silveira

..... página 782

Artigo Original - Original Article

O Valor Prognóstico e o uso Clínico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Pacientes Assintomáticos após Intervenção Coronariana Percutânea

The Prognostic Value and Clinical Use of Myocardial Perfusion Scintigraphy in Asymptomatic Patients after Percutaneous Coronary Intervention

Larissa Franco de Andrade, Ana Carolina Souza, Thais Peclat, Caio Bartholo, Thalita Pavanelo, Ronaldo de Souza Leão Lima

.....página 784

Minieditorial - Short Editorial

Cintilografia Miocárdica após Revascularização Percutânea em Pacientes Assintomáticos: Futilidade ou tem Utilidade?

Myocardial Perfusion Scintigraphy after Percutaneous Coronary Intervention in Asymptomatic Patients: Useful or Futile?

Gabriel Blacher Grossman

.....página 794

Artigo Original - Original Article

Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Association Between Increased Levels of Cystatin C and the Development of Cardiovascular Events or Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

Caroline Fuchs Einwoegerer e Caroline Pereira Domingueti

.....página 796

Minieditorial - Short Editorial

Cistatina C como um Candidato a Biomarcador de Desfechos Cardiovasculares: Bem Perto, mas Longe Demais da Realidade

Cystatin C as a Candidate Biomarker of Cardiovascular Outcomes: Too Near, but too Far from Reality

Luiz Sérgio F. de Carvalho, Thiago Quinaglia AC Silva, Otávio Rizzi Coelho-Filho

.....página 808

Artigo Original - Original Article

Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise

Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis

Graciane Radaelli, Grasiela Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Francisco de Souza Santos, Vera Lucia Portal, Jeruza Lavanholi Neyeloff, Lucia Campos Pellanda

.....página 810

Minieditorial - Short Editorial

O Tratamento não Farmacológico pode Promover Benefícios Adicionais para Crianças com Hipercolesterolemia Familiar Tratadas com Estatinas?

Can Non-Pharmacological Treatment Promote Additional Benefit for Children with Familial Hypercholesterolemia Treated with Statins?

Luiza Antoniazzi

.....página 822

Artigo Original - Original Article

O Resultado da Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial Paroxística Depende da Anatomia das Veias Pulmonares

Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation Outcome Depends on Pulmonary Veins Anatomy

Gabriel Odozynski, Alexander Romeno Janner Dal Forno, Andrei Lewandowski, Hécio Garcia Nascimento, André d'Avila

.....página 824

Minieditorial - Short Editorial

Ablação por Cateter das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística: A Anatomia Influencia o Resultado?

Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation of Pulmonary Veins: does Anatomy Influence the Outcome?

Álvaro Valentim Lima Sarabanda

.....página 831

Artigo Original - Original Article

Os Níveis Séricos de Ácido Úrico estão Associados a Fatores de Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens e de Meia-Idade Saudáveis

Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults

Thaís da Silva Ferreira, Julia Freitas Rodrigues Fernandes, Luciene da Silva Araújo, Lívia de Paula Nogueira, Priscila Mansur Leal, Vanessa Parada Antunes, Maria de Lourdes Guimarães Rodrigues, Debora Cristina Torres Valença, Sergio Emanuel Kaiser, Márcia Regina Simas Torres Klein

.....página 833

Artigo Original - Original Article

Validação da Versão Brasileira do Questionário Curto para Avaliar Conhecimento de Pacientes com Doenças Cardiovasculares (CADE-Q SV)

Validation of the Brazilian-Portuguese Version of a Short Questionnaire to Assess Knowledge in Cardiovascular Disease Patients (CADE-Q SV)

Gabriela Lima de Melo Ghisi, Gabriela S. S. Chaves, Jessica Blanco Loures, Gabriela Moreira Bonfim, Raquel Britto

.....página 841

Minieditorial - Short Editorial

CADE-Q SV: Prático e Relevante na Avaliação dos Pacientes com Doenças Cardiovasculares sobre a sua Condição de Saúde

CADE-Q SV: Practical and Relevant in the Assessment of Patients with Cardiovascular Diseases regarding their Health Condition

Juliana Beust de Lima

.....página 850

Comunicação Breve - Brief Communication

Manifestações Cardiovasculares da Doença de Erdheim-Chester: Uma série de Casos

Cardiovascular Manifestations of Erdheim-Chester's Disease: A Case Series

Isabela Bispo Santos da Silva Costa, André Neder Ramires Abdo, Cristina Salvadori Bittar, Silvia Moulin Ribeiro Fonseca, Aline Sabrina Holanda Teixeira Moraes, Roberto Kalil Filho, Juliana Pereira, Ludhmila Abrahão Hajjar

.....página 852

Ponto de Vista - Viewpoint

Morte Súbita no Atleta Jovem Brasileiro: Não Será Hora de Criarmos um Registro Genuinamente Nacional?

Sudden Death in Young Brazilian Athletes: Isn't It Time We Created a Genuinely National Register?

Lucas Helal, Filipe Ferrari, Ricardo Stein

.....página 856

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 6 - Mulher Portadora de Cardiopatia Isquêmica Internada por Dor Torácica e Choque

Case 6 – Woman with Ischemic Heart Disease Admitted due to Chest Pain and Shock

Rafael Amorim Belo Nunes, Hilda Sara Montero Ramirez, Vera Demarchi Aiello

.....página 860

Relato de Caso - Case Report

Miocardite com Choque Cardiogênico como Primeira Manifestação de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Myocarditis with Cardiogenic Shock as the First Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus

Jáder Buzati Rebelato, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira, Tainá Fabri Carneiro Valadão, Fabrício Moreira Reis, Rodrigo Bazan, Silméia Garcia Zanati Bazan

.....página 864

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Ansiedade e Depressão e a sua Relação com a Baixa Qualidade de Vida em Pacientes com Síndrome Metabólica

Anxiety and Depression and their Association with Low Quality of Life in Patients with Metabolic Syndrome

Mariane Lopes da Silva e Mariana Alievi Mari

.....página 867



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (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 Péricles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

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

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

Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (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 111, Nº 6, Dezembro 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

Graphic Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Da Medicina Baseada em Evidências para a Saúde de Precisão: Uso de Dados para Personalizar o Atendimento

From Evidence-Based Medicine to Precision Health: Using Data to Personalize Care

Marcio Sommer Bittencourt^{1,2,3}

Centro de Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade de Medicina da Faculdade Israelita de Ciência da Saúde Albert Einstein,¹ São Paulo - Brasil

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica - Hospital Universitário e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Diagnósticos da América (DASA),³ São Paulo, SP - Brasil

A prática histórica da medicina evoluiu ao longo dos séculos com base no conhecimento empírico derivado da experiência e observação clínica e não em dados científicos rigorosos. Ao longo da segunda metade do século XX, esta forma de progresso do conhecimento médico foi amplamente substituída pela coleta rigorosa de dados científicos, particularmente no campo das doenças cardiovasculares, onde praticamente todas as novas descobertas de fármacos foram amplamente avaliadas em ensaios clínicos randomizados (ECR). A melhoria impressionante da qualidade da informação fornecida por esse desenho de estudo conduziu ao desenvolvimento de uma nova área do conhecimento médico que ficou conhecida como Medicina Baseada em Evidências (MBE).¹

A MBE tenta afastar-se da informação empírica, fornecendo uma classificação estruturada da força epistemológica da evidência disponível. Além disso, exige os mais altos níveis de evidência para embasar recomendações seguras a favor ou contra o uso de qualquer terapia em particular. Por essa abordagem, os ECR estão entre os desenhos de estudo de mais alta qualidade que apoiam tais recomendações. No entanto, apesar de sua capacidade de evitar vieses de confusão e outros vieses, as conclusões dos ECR só podem ser interpretadas como a média geral do benefício para a população global incluída no estudo. Embora essa informação seja suficiente para documentar o efeito de qualquer terapia em um nível populacional, isso não se aplica necessariamente a qualquer paciente individualmente. Enquanto alguns indivíduos podem beneficiar-se consideravelmente mais do que a população média incluída no estudo, outros podem beneficiar-se significativamente menos, ao passo que nenhum benefício, e até mesmo dano significativo, pode ocorrer em alguns indivíduos.

Palavras-chave

Medicina Baseada em Evidências/métodos; Medicina de Precisão/tendências; Assistência Integral à Saúde; Modelos Educacionais; Educação/métodos; Pesquisa.

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

Hospital Universitário- Universidade de São Paulo - Av. Lineu Prestes, 2565, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu

DOI: 10.5935/abc.20180240

Além disso, a validade externa para outros subgrupos de indivíduos é ainda mais desafiadora. Embora uma proporção significativa de fármacos de uso rotineiro em medicina e cardiologia somente sejam aprovados para indicações clínicas bastante específicas, a maioria dos médicos extrapola as evidências para além da população validada, incluindo muitos subgrupos de indivíduos nos quais o benefício documentado nos estudos iniciais provavelmente não é replicável ou em indivíduos cujo risco de complicações ou efeitos colaterais pode ser maior do que na coorte inicial.

Embora muitas dessas limitações sejam conhecidas há muito tempo por indivíduos que trabalham com MBE, até pouco tempo as estratégias para identificar indivíduos com maior ou menor probabilidade de se beneficiar da terapia estuda estava limitada a estratificações simples de subgrupos. Como a identificação dos indivíduos com resposta inesperada à terapia é bastante complexa, a simples análise de subgrupos carecia da nuance necessária para separar o joio do trigo na maior parte dos casos.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de dois campos diferentes permitiu a medicina a mudar esse paradigma. Por um lado, o desenvolvimento da genética e da genômica forneceu dados extensos sobre as diferenças entre os indivíduos que poderiam, pelo menos parcialmente, explicar a variabilidade individual do risco para várias doenças, seu prognóstico, resposta à terapia ou risco de efeitos colaterais. Por outro lado, O desenvolvimento da ciência de dados com aumento do poder computacional permitiram o processamento de dados em ordens de magnitude maiores do que anteriormente conhecidas. Esta melhoria no poder computacional permitiu lidar com grandes quantidades de dados, como os fornecidos em estudos genéticos. Com os insights fornecidos pelo uso combinado desses dois campos permitiu o uso de dado para a personalização do tratamento. Nesse contexto, os conceitos de medicina de precisão e medicina individualizada desenvolveu-se nos últimos dois anos.²

A medicina de precisão foi definida como um modelo clínico que usa o perfil genético e molecular do indivíduo para melhorar a precisão do diagnóstico, a definição do prognóstico e adequar a estratégia terapêutica correta à pessoa certa no momento certo.³ No entanto, esta definição tem um escopo limitado considerando-se o potencial dos cuidados personalizados no nos modelos atuais de prestação de cuidados de saúde. Primeiro, o atendimento individualizado

agora se estende para um espectro mais amplo da saúde, incluindo a prevenção primária e primordial, bem como a promoção da saúde. Consequentemente, o termo mais amplo de saúde de precisão, e não de medicina de precisão, pode parecer mais apropriado. Dentro desse conceito, é natural que, para fornecer uma abordagem completa de saúde de precisão para os pacientes, torna-se necessário estender a coleta de dados para além do perfil genético, molecular ou genômico, incorporando uma definição mais “holística” de saúde. Esse perfil de saúde deve adotar outros dados sociais e ambientais, além de incluir todo o novo campo de dados gerados pelo paciente, fornecido por dispositivos mais novos, como smartphones, relógios inteligentes e outros utilitários

que podem fornecer grandes quantidades de dados de monitoramento contínuo de cada indivíduo durante períodos de tempo prolongados. Finalmente, para fornecer uma verdadeira saúde de precisão personalizada, cada profissional de saúde precisará levar em conta as preferências individuais dos pacientes.

Todo esse conceito de saúde personalizada ainda está em seus estágios iniciais e a combinação exata desses parâmetros ainda não está definida. Entretanto, com o ritmo acelerado de experimentação possibilitado por estudos derivados de grandes bancos de dados de informações de vida real, pode-se prever que isso se tornará padrão rotineiro de atendimento em um futuro não muito distante.

Referências

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
2. Erden A. Personalized medicine. *Yale J Biol Med*. 2015;88(4):349
3. Nimmegern E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized medicine in Europe. *Clin Trans Sci*. 2017; 10(2):61-3.



Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado

Elevation of Oxidized Lipoprotein of Low Density in Users of Combined Oral Contraceptives

Alan Carlos Nery dos Santos,^{1,2} Jefferson Petto,^{1,2,4} Diego Passos Diogo,^{1,2} Candice Rocha Seixas,¹ Lunara Horn de Souza,³ Wagner Santos Araújo,¹ Ana Marice Teixeira Ladeia¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Universidade Salvador (UNIFACS),² Feira de Santana, BA – Brasil

Faculdade Adventista da Bahia (FADBA),³ Cachoeira, BA – Brasil

Faculdade Social da Bahia (FSBA),⁴ Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: O uso de contraceptivo oral combinado (COC) tem sido relacionado com alterações no metabolismo glicêmico, lipídico, maior estresse oxidativo e pressão arterial sistêmica, o que poderia sugerir maior oxidação da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-colesterol) em mulheres que utilizam COC.

Objetivo: Testar a hipótese de que existe diferença nos valores plasmáticos da LDL-oxidada entre mulheres que utilizam e não utilizam COC, bem como avaliar a correlação entre ela e o perfil lipídico e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as).

Métodos: Foram selecionadas 42 mulheres com idade entre 18 e 35 anos, eutróficas, irregularmente ativas, com triglicerídeos < 150 mg/dL, glicemia < 100 mg/dL e que utilizavam ou não COC. Essas foram alocadas no grupo COC, formado por 21 mulheres em uso COC há pelo menos 1 ano; e grupo controle (GC), composto por 21 mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo hormonal há pelo menos 1 ano. Adotado um nível de significância de 5% para as análises estatísticas.

Resultados: Foi observado que o GCOC apresenta valores mais elevados da LDL-oxidada que o GC, respectivamente 384 mU/mL versus 283 mU/mL ($p < 0,01$). Também foi observado correlação positiva entre a LDL-oxidada e a LDL-colesterol ($r = 0,3$, $p < 0,05$), com o colesterol total ($r = 0,47$, $p < 0,01$) e com os triglicerídeos ($r = 0,32$, $p < 0,03$), não havendo correlação com a PCR-as. Na análise categorizada da LDL-oxidada, 71,4% das mulheres do GCOC e 28,6% do GC mantiveram-se acima do ponto de corte estabelecido.

Conclusão: Mulheres que utilizam COC apresentam valores plasmáticos mais elevados da LDL-oxidada, existindo, correlação positiva entre a LDL-oxidada e outras variáveis lipídicas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):764-770)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/complicações; Anticoncepcionais Oraís Combinados; Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos; Estresse Oxidativo; Aterosclerose; Proteína C Reativa.

Abstract

Background: The use of combined oral contraceptive (COC) has been related to changes in glycemic, lipid metabolism, increased oxidative stress, and systemic blood pressure, which could suggest a higher oxidation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) in women on use of COC.

Objective: To test the hypothesis that there is a difference in the plasma values of oxidized LDL among women who use and do not use COC, as well as to evaluate the correlation between it and the lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

Methods: Forty-two women with ages between 18 and 35 years old, who were eutrophic, irregularly active, with triglycerides < 150 mg/dL, blood glucose < 100 mg/dL, and who used or did not use COC were selected. These women were allocated in the COC group, formed by 21 women on COC use for at least 1 year; and a control group (CG), consisting of 21 women who had not used any type of hormonal contraceptive for at least 1 year. A significance level of 5% was adopted for statistical analyses.

Results: It was observed that GCOC showed higher values of oxidized LDL than the CG, respectively 384 mU/mL versus 283 mU/mL ($p < 0.01$). A positive correlation between oxidized LDL and LDL-cholesterol ($r = 0.3$, $p < 0.05$), with total cholesterol ($r = 0.47$, $p < 0.01$) and with triglycerides ($r = 0.32$, $p < 0.03$) was observed, and there was no correlation with the hs-CRP. In the categorized analysis of oxidized LDL, 71.4% of GCOC women, and 28.6% of the CG remained above the established cutoff point.

Conclusion: Women who use COC have higher plasma levels of oxidized LDL, and there is a positive correlation between oxidized LDL and other lipid variables. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):764-770)

Keywords: Cardiovascular Diseases/complications; Contraceptives, Oral, Combined; Lipid Metabolism Disorders; Oxidative Stress; Atherosclerosis; C-Reactive Protein.

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

Correspondência: Alan Carlos Nery dos Santos •

Av. Dom João VI, 275. CEP 40290-000, Brotas, Salvador, BA – Brasil

E-mail: alansantos.pos@bahiana.edu.br, allannery.santos@hotmail.com

Artigo recebido em 10/08/2017, revisado em 11/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180194

Introdução

Estudos demonstram que mulheres em idade reprodutiva, que utilizam contraceptivo oral combinado (COC), apresentam alterações no metabolismo glicêmico,¹ lipídico,² estresse oxidativo³ e inflamação subclínica crônica.^{4,5} Também, já foi identificado aumento nas subfrações aterogênicas da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)⁶ e elevação da pressão arterial sistêmica (PAS).⁷ Em conjunto, essas alterações, apresentam associação com a oxidação da LDL-colesterol, a qual, tem sido fortemente relacionado com um perfil lipídico mais aterogênico.⁸

Uma vez oxidada, a LDL-colesterol apresenta várias ações na fisiologia vascular, entre elas, inibe a expressão do RNAm da enzima óxido nítrico sintetase endotelial, tendo como consequência a diminuição da produção do óxido nítrico e o favorecimento do processo aterosclerótico.⁹ Além disso, também prejudica a proliferação, motilidade celular e a ação das células-tronco endoteliais, mecanismos capitais na endotelização das áreas lesadas no processo aterosclerótico.^{10,11} Ainda, tem sido sugerido que valores mais elevados de LDL-oxidada, mesmo dentro dos limites de normalidade, estejam associados a maior risco de futuros eventos cardiovasculares e síndrome metabólica.^{1,12-14}

Somado a isso, foi demonstrado que no Brasil, 33,8% das mulheres com idade entre 18 e 49 anos utilizam contraceptivos orais, sendo que dessas, mais de 13% (IC95% 10,9-15,7%) apresentam fatores de risco como o tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e obesidade.¹⁵ Esses fatores, associados ao uso dos COC podem aumentar sensivelmente o risco de eventos aterotrombóticos, mesmo em mulheres em idade reprodutiva.^{16,17}

Contudo, para nosso conhecimento ainda não existem estudos que tenham investigado a oxidação da LDL-colesterol em mulheres jovens em uso de COC, sem outros fatores que justifiquem sua oxidação. Assim, foi testada a hipótese de que existe diferença nos valores plasmáticos da LDL-oxidada entre mulheres que utilizam e não utilizam COC, bem como foi avaliada a correlação entre a LDL-oxidada e as variáveis do perfil lipídico de jejum e a proteína c reativa.

Métodos

Amostra

A pesquisa caracteriza-se como um estudo analítico de corte transversal, a qual tem como variável preditora o uso de COC e variável de desfecho a LDL-oxidada.

A população estudada foi constituída por 42 mulheres autodeclaradas sadias, eutróficas, irregularmente ativas, com idade entre 19 e 30 anos, nulíparas, com valores de jejum de triglicérides < 150 mg/dL, de glicemia < 100 mg/dL e que utilizavam ou não COC. Todas as participantes eram discentes de uma faculdade privada localizada na cidade de Salvador, BA – Brasil.

A amostra foi dividida em dois grupos: grupo COC (GCOC) formado por 21 mulheres em uso de COC de baixa dosagem de etinilradiol (15 a 30 mcg) há pelo menos 1 ano; e grupo controle (GC), composto por 21 mulheres que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo hormonal há pelo menos 1 ano.

Para determinar se as participantes eram irregularmente ativas foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física (versão longa), desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano.¹⁸

Foram excluídas mulheres que relataram dislipidemia familiar, hipo- ou hipertireoidismo, histórico de alcoolismo ou tabagismo, síndrome do ovário policístico, estar em dieta hipo- ou hiperlipídica, fazer uso de suplementos alimentares ou anabolizantes, estar em uso de hipolipemiantes, corticosteroides, diuréticos ou betabloqueadores. Excluídas também, as que na avaliação física apresentaram valores da PAS \geq 140/90 mmHg, circunferência abdominal \geq 80 cm ou, no exame laboratorial, alteração da transaminase glutâmica pirúvica (TGP), oxidativa (TGO) ou creatinina. A TGP e TGO foram avaliadas com o intuito de identificar enfermidades pancreática e hepática, e a creatinina, para identificar a presença de disfunção renal.

Todas as participantes responderam ao questionário semiestruturado, elaborado pelos autores da pesquisa e passaram por exame físico. Esse último foi composto por medida de pressão arterial (PA) em repouso, massa corporal total, estatura e circunferência abdominal.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: massa(kg)/altura² (cm). Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),¹⁹ ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5-24,9); sobrepeso (IMC 25-29,9) e obesidade (IMC \geq 30).

A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett®, com definição de medida de 0,1 cm. Foi mensurada na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos.²⁰

Protocolo da Coleta de Dados Laboratoriais

Para coleta dos dados laboratoriais, as voluntárias foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica na cidade de Salvador, BA – Brasil, onde foram realizadas as coletas das amostras sanguíneas. Depois de puncionada a veia antecubital, foram coletados 10 mL de sangue para dosagem dos triglicérides (TG), LDL-oxidada, da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), do colesterol total (CT), glicemia, transaminase glutâmica pirúvica e oxidativa. A LDL-colesterol e a de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) foram calculadas pela equação de Friedewald:²¹ $CT = HDL\text{-colesterol} + LDL\text{-colesterol} + VLDL\text{-colesterol}$, sendo a VLDL-colesterol igual aos TG/5.

As coletas foram realizadas com as voluntárias em jejum de 12 horas. Todas foram orientadas a não alterarem sua dieta na semana do teste, a não praticarem nenhum esforço físico diferente do habitual e não ingerir bebidas alcoólicas 24 horas antes do exame laboratorial. Para o GC, as coletas foram realizadas entre o 5º e o 10º dia do ciclo menstrual, considerando as menores flutuações hormonais, conforme recomendado por Casazza e cols.²² As amostras de sangue foram coletadas por um profissional capacitado e em ambiente laboratorial próprio para esse tipo de procedimento.

Para determinação da LDL-oxidada nas amostras de soro, foi utilizado o *kit* ELISA. Nessa análise, os valores da LDL-oxidada considerados normais foram entre 100 e 700 mU/mL. Já os valores de triglicerídeos, da HDL-colesterol, do colesterol total e da glicemia foram obtidos pelo método enzimático colorimétrico de Trinder.²³ A TGP e a TGO foram dosadas pelo método colorimétrico de Reitman-Frankel.²⁴

O cálculo de suficiência amostral foi realizado no *software* GraphPad StatMate 2.0 for Windows, em que foi considerado uma diferença entre as médias de 63MU/mL e desvios padrão de 119,5 MU/mL (GCOC) e 43,6MU/mL (GC), ambos extraídos de estudo piloto prévio (n = 12). No intuito de anular o viés do coeficiente de variação laboratorial da dosagem da LDL-oxidada, esta quantificada em 3%, foi considerado uma diferença significativa entre os grupos de 20% para alfa e beta de 0,05 (bidirecional) e 0,80, respectivamente. Desse modo, foram necessárias 20 mulheres em cada grupo.

Análise estatística

Inicialmente, para verificar a distribuição dos dados foram aplicados testes de simetria e curtose e o teste de *Shapiro-Wilk*. Os valores das variáveis com comportamento normal foram descritos em média e desvio padrão e os valores das variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absoluta e relativa.

Para a comparação intergrupos das variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* de Student não pareado bidirecional e para as variáveis não paramétricas o teste de *Mann-Whitney*. Verificada também a correlação entre os valores da LDL-oxidada com todas as variáveis do perfil lipídico – triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol e a PCR. Nas análises de correlação foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*.

Além das comparações intergrupos da LDL-oxidada, a amostra foi categorizada tomando como base a mediana da LDL-oxidada em mulheres que apresentavam valores da LDL-oxidada acima e abaixo da mediana. Após a categorização foi utilizado o teste exato de Fisher. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico BioStat 5.0, adotando nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

Durante todo o estudo foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Tecnologia e Ciência de Salvador – BA sob o número 3.390/2011.

Todas as participantes receberam detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram preenchidas duas vias, ficando uma em posse das participantes e a outra com os pesquisadores.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas e antropométricas da amostra. Nota-se a homogeneidade entre os grupos e

destaca-se a diferença entre os valores da PAS ($p < 0,02$) e PCR ($p < 0,01$), sendo esses, maiores no GCOC.

Ao comparar as variáveis lipídicas de jejum e a razão TG/HDL-colesterol (Tabela 2) percebe-se que o GCOC apresenta valores plasmáticos de triglicerídeos ($p < 0,01$), colesterol total ($p < 0,01$), HDL-colesterol ($p < 0,04$), VLDL-colesterol ($p < 0,01$) e a razão TG/HDL-colesterol ($p < 0,01$) maiores que o GC.

Como mostrado na Figura 1, às mulheres do GCOC apresentam valores plasmáticos da LDL-oxidada (mU/mL) mais elevados do que o GC, 384 (198–410) versus 283 (208-250) ($p < 0,01$).

Na Tabela 3 são apresentadas as análises de correlação entre a LDL-oxidada e as variáveis do perfil lipídico de jejum, bem como entre a LDL-oxidada e a PCR. Foi observada correlação linear moderada e positiva entre a LDL-oxidada e a LDL-colesterol, os triglicerídeos e o colesterol total.

Já na Tabela 4 pode-se observar a análise intergrupo da LDL-oxidada quando categorizada baseada no valor da mediana. Percebe-se que das mulheres do GCOC, 71,4% tiveram valores plasmáticos mais elevados da LDL-oxidada que o ponto de corte estabelecido quando comparadas àquelas do GC, que foi de 28,6% ($p < 0,01$).

Discussão

Em resposta aos objetivos deste estudo, identificamos que mulheres que utilizam COC apresentam valores mais elevados da LDL-oxidada, com correlação moderada e positiva entre a LDL-oxidada com a LDL-colesterol, com o colesterol total e com os triglicerídeos. Além disso, 71,4% das mulheres que utilizam COC apresentam valores da LDL-oxidada acima do ponto de corte quando comparadas ao controle 28,6%. Assim, embora não seja possível estabelecer relação de causa-efeito perfeita em virtude do método empregado, da não estratificação dos tipos do COC e dos efeitos da regionalidade, os resultados aqui apresentados são reforçados pelas características e homogeneidade da amostra, a qual, não apresenta os clássicos fatores que sabidamente poderiam induzir o aumento da LDL-oxidada. Nesse contexto, ainda que não exista um mecanismo claramente definido, algumas hipóteses podem explicar a elevação da LDL-oxidada em mulheres que utilizam COC.

Cabe ressaltar que nos últimos anos, evidências científicas têm deixado cada vez mais claro o papel da LDL-oxidada na fisiopatologia da aterosclerose.²⁵ Contudo, ainda não existe um mecanismo claramente definido e sim, várias hipóteses que ajudam explicar a oxidação da LDL-colesterol em diferentes populações.^{8,25} Uma dessas hipóteses, demonstra que a biodisponibilidade da LDL-colesterol, em associação com o estresse oxidativo parece ser o principal determinante para a formação da LDL-oxidada.⁸

Assim, embora não tenhamos verificado diferença nos valores plasmáticos da LDL-colesterol de jejum, entre os grupos estudados, sugerimos que o GCOC apresenta maior concentração da subfração mais aterogênica da LDL-colesterol. Essa partícula é caracterizada por ser pequena e densa, e por apresentar menores concentrações de antioxidantes. Em conjunto, esses fatores a torna mais

Tabela 1 – Características clínicas e antropométricas das mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral combinado (n = 42)

Variáveis	GCOC (n = 21)	GC (n = 21)	Valor de p
Idade (anos)	23 ± 3,1	23 ± 3,4	0,98*
Índice de massa corporal (kg/m ²)	20 ± 2,1	19 ± 2,8	0,07*
Circunferência da cintura (cm)	73 ± 7,8	70 ± 5,9	0,32*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118 ± 8,8	111 ± 9,7	0,02*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77 (74 – 80)	70 (70 – 80)	0,18**
Proteína C-reativa (mg/L)	2,7 (1,8 – 6,4)	0,9 (0,5 – 1,1)	< 0,01**
Glicemia (mg/dL)	82 ± 6,9	83 ± 5,7	0,57*
Transaminase glutâmica pirúvica (U/L)	15 ± 4,2	14 ± 3,4	0,16*
Tempo de uso do COC (anos)	3,7 ± 2,3	–	–

GCOC: grupo contraceptivo oral combinado; GC: grupo controle; COC: contraceptivo oral combinado; *Teste t de Student bidirecional para amostras independentes; **Teste de Mann-Whitney bidirecional.

Tabela 2 – Comparação dos lipídios de jejum (mg/dL) entre os grupos estudados

Variáveis	GCOC (n = 21)	GC (n = 21)	Valor de p
Triglicerídeos	95 (73 – 112)	49 (40 – 64)	< 0,01**
Colesterol total	210 ± 38,6	183 ± 29,7	0,01*
HDL-c	58 ± 19,3	48 ± 11,5	0,04*
LDL-c	134 ± 35,1	126 ± 27,7	0,42*
VLDL-c	19 (15 – 22)	10 (8 – 13)	< 0,01**
Razão TG/HDL-c	1,7 ± 0,5	1,1 ± 0,5	< 0,01*

GCOC: grupo contraceptivo oral combinado; GC: grupo controle; HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-colesterol: lipoproteína de baixa densidade colesterol; VLDL-colesterol: lipoproteína de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicerídeos; *Teste t bidirecional para amostras independentes; **Teste de Mann-Whitney bidirecional.

propensas ao dano oxidativo.²⁶ Neste estudo, a hipótese em questão baseia-se no resultado da razão TG/HDL-colesterol, a qual verificamos ser significativamente maior no GCOC. Além disso, tem sido sugerido que a razão TG/HDL-colesterol possa refletir o tamanho das partículas da LDL-colesterol, sendo, valores > 1, indicativos de partículas pequenas e densas.²⁶ Em concordância com nosso estudo, Graaf et al.,⁶ mostraram que mulheres que utilizam COC apresentam maiores concentrações da subfração aterogênica da LDL-colesterol, fato que pode sugerir um perfil lipídico mais aterogênico nessa população.

Contrapondo nosso resultado, embora em uma população como idade entre 40 e 48 anos, formulação dos contraceptivos orais diferentes, além de fatores como tabagismo, doença intestinal e atividade física, o estudo ELAN,³ não identificou alterações significativas entre os valores plasmáticos da LDL-oxidada de mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. No entanto, foi notado que nas mulheres em uso desse grupo de medicamentos, a oxidação lipídica, marcada pela maior concentração de peróxidos (–OOH), era 1,7 vezes mais elevada. Segundos os autores, esse resultado poderia ser explicado pelo maior estresse oxidativo induzido pelo etinilstradiol presente nas formulações dos COC.³

Em linha com essa observação, podemos sugerir, assim como outras pesquisas, que as mulheres em uso de COC

apresentam maior estresse oxidativo.³ Hipótese que pode ser apoiada pelo significativo aumento da LDL-oxidada no GCOC, uma vez que, segundo a literatura essa lipoproteína oxidada é uma variável do estresse oxidativo.

De acordo como dados de literatura, as propriedades estrogênicas e androgênicas dos COC têm influência no estresse oxidativo, isso porque, esses hormônios apresentam várias ações sobre endotélio vascular, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico, fato que não parece proteger, mas sim agredir o endotélio, pelo maior estresse oxidativo.²⁷

Outro dado que chama atenção, é que, a LDL-oxidada apresenta correlação com outras variáveis lipídicas. De fato, nossos resultados, assim como outros estudos, indicam que a LDL-oxidada apresenta correlação moderada positiva com o colesterol total, os triglicerídeos e a LDL.^{8,12} Essa relação pode ser parcialmente justificada por achados que indicam que um aumento de 1mg/dL nos níveis séricos do colesterol total ou da LDL-colesterol, bem como, aumento de uma unidade na relação colesterol total para HDL-colesterol, podem predizer incrementos de 0,22, 12,21 e 15,78U/L nas concentrações da LDL-oxidada respectivamente.²⁸ Segundo a literatura, os triglicerídeos podem predizer, independentemente, de variáveis como a LDL-colesterol, valores elevados da LDL-oxidada.²⁷

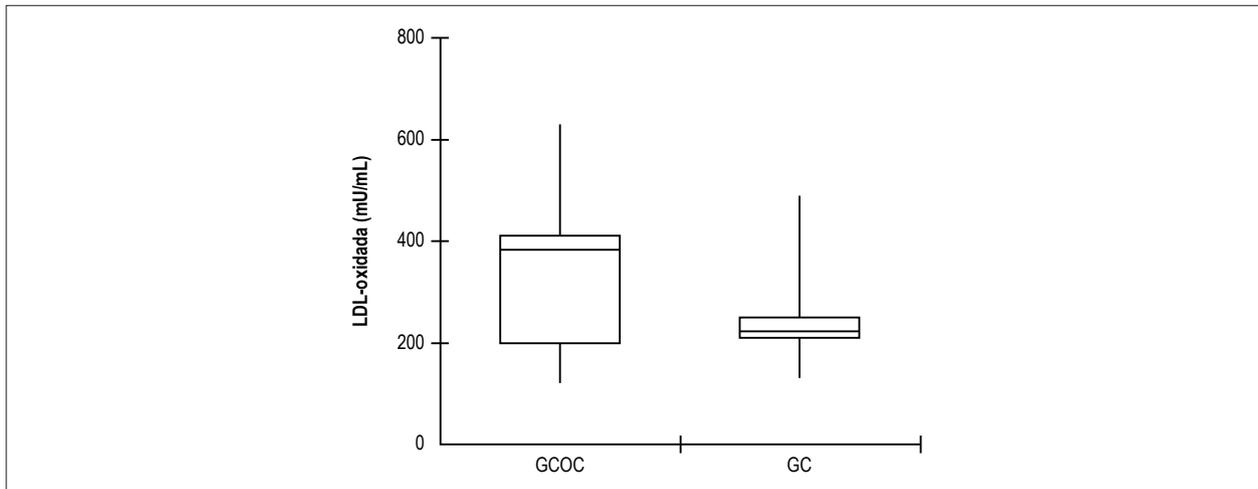


Figura 1 – O boxplot mostra maior concentração da LDL-oxidada nas mulheres em uso de contraceptivo oral combinado, quando comparadas as que não utilizam esse grupo de medicamentos ($p < 0,01$). Além disso, nota-se que no GCOC a concentração dessa lipoproteína oxidada encontra-se no primeiro quartil, enquanto o GC, no terceiro quartil. A comparação da mediana entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney bidirecional.

Tabela 3 – Análise de correlação entre a LDL-oxidada (mU/mL) e as variáveis do perfil lipídico de jejum (mg/dL) e PCR (mg/dL)

Cruzamentos	Coefficiente de correlação (rs)	Valor de p*
LDL-oxidada e TG	0,32	0,03
LDL-oxidada e CT	0,47	< 0,01
LDL-oxidada e LDL-colesterol	0,29	0,05
LDL-oxidada e HDL-colesterol	0,26	0,08
LDL-oxidada e PCR	0,20	0,19

LDL-oxidada: lipoproteína de baixa densidade oxidada; TG: triglicérides; CT: colesterol total; HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL-colesterol: lipoproteína de baixa densidade colesterol; PCR: Proteína C-reativa; *Teste de correlação de Spearman.

Tabela 4 – Análise categórica baseada na mediana da LDL-oxidada

		COC		Valor de p*
		Não n (%)	Sim n (%)	
LDL-oxidada	< 247	15 (71,4%)	6 (28,6%)	< 0,01
	> 247	6 (28,6%)	15 (71,4%)	

LDL-oxidada: lipoproteína de baixa densidade oxidada; COC: contraceptivo oral combinado. *Teste Exato de Fisher.

Em concordância com a literatura, nosso estudo demonstrou aumento significativo dos valores séricos dos TG, da HDL-colesterol, da PCR, e dos valores da pressão arterial sistólica no GCOC, ao passo que, nenhuma diferença foi detectada nos valores da LDL-colesterol.²⁹⁻³¹ Contudo, é preciso ter cautela ao analisar os resultados referentes a LDL-colesterol e a HDL-colesterol, uma vez que, a razão TG/HDL-colesterol é significativamente maior nesse grupo de mulheres, o que indica, um maior potencial aterogênico relacionado ao LDL-colesterol. Em relação ao HDL-colesterol, embora em nossa amostra seus valores estejam significativamente elevados, ainda não se sabe quais os efeitos do COC sobre as suas subfrações, tendo em vista que, existem partículas aterogênicas da HDL-colesterol.³²

Também é interessante notar que o uso de COC tem sido sugerido como um fator independente para elevação plasmática

da PCR em mulheres em idade reprodutiva. Esse aumento parece estar associado a alterações na função e níveis dos receptores β do estrogênio, aumento do cortisol, elevação do TNF- α , hipometilação no DNA de macrófagos e alterações na síntese hepática da PCR. Também chama atenção que o uso atual de COC pode representar de forma independente 20 a 32% da variação da PCR nessas mulheres.³³ Além disso, também foi mostrado que uma em cada três mulheres em uso de COC apresenta PCR > 3 mg/L, fato que segundo a literatura pode aumentar sensivelmente o risco de eventos cardiovasculares.²⁹

Além disso, assim como nos nossos resultados, pesquisas têm demonstrado elevação significativa da pressão arterial em mulheres que utilizam COC.^{7,34,35} De fato, segundo alguns estudos, uso do COC pode estar relacionado a quadros de hipertensão arterial leve e moderada, com aumentos que

variam entre 20 e 40mmHg, na PAS e 10 a 20 mmHg, na diastólica. Ainda segundo os estudos, essa elevação pode ser revertida no prazo de 3 meses após interrupção do COC.³⁴ Tal elevação da pressão arterial pode ocorrer devido a alterações nas concentrações de eletrólitos, estresse oxidativo, resistência à insulina e maior produção da renina e angiotensinogênio hepático nessas mulheres.^{34,35}

Portanto, somando-se o fato de que a LDL-oxidada emerge como um fator de risco não tradicional para futuros eventos cardiovasculares em mulheres após a menopausa,¹⁴ e que, na fisiopatologia da aterosclerose, além de estar presentes em todas as fases do processo aterosclerótico, ela começa a ser depositada na parede arterial de indivíduos adultos jovens, antes mesmo da formação inicial da placa de ateroma,³⁶ sugere-se que mulheres em uso de COC apresentam risco cardiovascular futuro maior que mulheres que não utilizam esse grupo de medicamentos.

A oxidação da LDL-colesterol está intimamente ligada a disfunção endotelial, em um processo de retroalimentação positiva. A disfunção endotelial associada ao processo inflamatório vascular arterial, são os principais responsáveis pela oxidação da LDL-colesterol que, por sua vez, provoca toxicidade das células endoteliais e atração quimiotática de monócitos/macrófagos retroalimentando a disfunção endotelial. Esse mecanismo é conhecido como a teoria oxidativa da aterogênese.^{37,38}

Os resultados aqui apresentados apontam mecanismos que podem ajudar a elucidar o resultado de um estudo multicêntrico que mostrou que o uso de COC está associado a um risco de infarto do miocárdio aumentado em 5 vezes na Europa e mais de 4 vezes em países não europeus. Vale ressaltar que esse aumento está intimamente ligado às formulações dos COC com ($\geq 50 \mu\text{g}$ de estrogênio) e a presença dos clássicos fatores de risco como tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemias e obesidade.^{16,17} Outro interessante estudo demonstrou que mulheres em uso de COC com dosagens de etinilradiol entre 30 a $40 \mu\text{g}$ tinham risco de trombose arterial entre 1,3 e 2,3. Já em dosagens menores ($20 \mu\text{g}$), o risco foi de 0,9 e 1,7 vezes, quando comparadas as mulheres que não utilizam esse grupo de medicamentos. Esses resultados sugerem que mesmo em baixas dosagens, os COC podem aumentar o risco de aterotrombose, fato que deve ser levado em consideração durante a sua prescrição, principalmente em mulheres que apresentem fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas.^{17,39}

Por fim, o presente estudo possui limitações que precisam ser discutidas. A não estratificação dos tipos de COC, tendo em vista que este, mesmo sendo de 3ª geração, possui diferentes formulações em concentrações de estrogênio e progestina, fato que além de poder causar diferente efeitos no metabolismo, limita a generalização dos resultados quanto ao tipo de hormônio presente na formulação dos contraceptivos. Além disso, o controle dietético não foi adequadamente realizado, embora não tenham sido

selecionadas voluntárias em controle ou limitação dietética, não se pode anular completamente a influência da dieta em nossos resultados. Também é importante salientar que as limitações apresentadas não inviabilizam os resultados deste estudo, ao contrário, adicionam dados que facilitam o entendimento das alterações no perfil lipídico de mulheres em idade reprodutiva e que utilizam COC.

Conclusão

Em síntese, os achados deste estudo indicam que mulheres que utilizam COC apresentam significativo aumento dos valores plasmáticos da LDL-oxidada, assim como, maiores concentrações das subfrações pequenas e densas da LDL-colesterol, identificadas pela razão TG/HDL-colesterol. Também identificamos correlação moderada e positiva da LDL-oxidada com variáveis aterogênicas do perfil lipídico, podendo sugerir maior agressão vascular e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular nessa população. Finalmente, também podemos sugerir maior estresse oxidativo, representado indiretamente pela maior concentração da LDL-oxidada nessas mulheres.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos ACN, Petto J, Ladeia AMT. Obtenção de dados: Santos ACN, Diogo DP, Rocha CS, Souza LH, Araújo WS. Análise e interpretação dos dados: Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Ladeia AMT, Araújo WS. Redação do manuscrito: Santos ACN, Petto J, Araújo WS, Diogo DP, Souza LH, Rocha CS, Ladeia AMT. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos ACN, Petto J, Araújo WS, Diogo DP, Ladeia AMT.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este estudo é parte da dissertação de mestrado de Alan Carlos Nery dos Santos pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMS, Salvador.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Tecnologia e Ciência de Salvador sob o número de protocolo 3.39012011. 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. Kim C, Siscovick DS, Sidney S, Lewis CE, Kiefe CI, Koepsell TD; CARDIA Study. Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1027-32.
2. Petto J, Vasques LM, Pinheiro RL, Giesta Bde A, Santos AC, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):245-50.
3. Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JP, et al. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liège, Belgium. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2335-43.
4. Sørensen CJ, Pedersen OB, Petersen MS, Sørensen E, Kotzé S, Thøner LW, et al. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy individuals: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One*. 2014;9(2):e88196.
5. Petto J, Pereira LS, Santos AC, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AM. Inflamação subclínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(6):465-71.
6. de Graaf J, Swinkels DW, Demacker PN, de Haan AF, Stalenhoef AF. Differences in the low density lipoprotein subtraction profile between oral contraceptive users and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):197-202.
7. Harvey RE, Hart EC, Charkoudian N, Curry TB, Carter JR, Fu Q. Oral contraceptive use, muscle sympathetic nerve activity, and systemic hemodynamics in young women. *Hypertension*. 2015;66(3):590-7.
8. Holvoet P, De Keyser D, Jacobs DR Jr. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol*. 2008;3(6):637-49.
9. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1995;270(1):319-24.
10. Yang H, Mohamed AS, Zhu S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2012 Jul 2;11:85.
11. Xavier HT, Abdalla DS, Martínez TL, Ramires JF, Gagliardi AR. Effects of oxidized LDL on in vitro proliferation and spontaneous motility of human coronary artery endothelial cells. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(6):493-7; 488-92.
12. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes*. 2004;53(4):1068-73.
13. Rietzschel ER, Langlois M, De Buyzere ML, Segers P, De Bacquer D, Bekaert S, et al; Asklepios Investigators. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations. *Hypertension*. 2008;52(3):535-41.
14. Mascarenhas-Melo F, Sereno J, Teixeira-Lemos E, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, Cotterill E, et al. Markers of increased cardiovascular risk in postmenopausal women: focus on oxidized-LDL and HDL Subpopulations. *Dis Markers*. 2013;35(2):85-96.
15. Corrêa DA. Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. [Dissertação]. Belo Horizonte. Escola de Enfermagem da UFMG; 2012.
16. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1997;349(9060):1202-9.
17. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863-70.
18. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Nutrition and Physical Activity. [Internet]. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Executive Summary; 1996. [Cited in 2014 Dec 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/summary.htm>
19. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [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.
20. World Health Organization. (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii,1-253.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
22. Casazza GA, Suh SH, Miller BF, Navazio FM, Brooks GA. Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(5):1698-702.
23. Casella M. Home monitoring of blood glucose by owners of diabetic cats and dogs: technical problems and evaluation of differences between home and hospital blood glucose curves. [Tese]. Zúrique: Faculdade de Medicina Veterinária; 2003.
24. Burtis CA, Brun DE, Ashwood ER, Tietz. *Fundamentos de química clínica*. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan; 1998.
25. Leiva E, Wehinger S, Guzmán L, Orrego R. Role of oxidized LDL in atherosclerosis, hypercholesterolemia. London: Intech Open Limited, The Shard; 2015.
26. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(3):186-91.
27. Andozia MB, Vieira CS, Franceschini SA, Torqueti Tolloi MR, Silva de Sá MF, Ferriani RA. Ethinylestradiol and estradiol have different effects on oxidative stress and nitric oxide synthesis in human endothelial cell cultures. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1578-82.
28. Barbosa KB, Volp AC, Hermsdorff HH, Navarro-Blasco I, Zulet MÁ, Martínez JA, et al. Relationship of oxidized low density lipoprotein with lipid profile and oxidative stress markers in healthy young adults: a translational study. *Lipids Health Dis*. 2011 Apr 19;10:61.
29. Santos AC, Petto J, Oliveira FT, Diogo DP, Ladeia AM. C-reactive protein in oral contraceptive users: related factors and cardiovascular risk. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):320-5.
30. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990;323(20):1375-81.
31. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 2):S343-8.
32. Oravec S, Dostal E, Dukát A, Gavomík P, Kucera M, Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):502-9.
33. Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, Viikari JS, Raitakari OT. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med*. 2005;258(5):428-34.
34. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(6):451-5.
35. Haroon S, Naveed KA. Effect of hormonal contraceptives on serum electrolytes and blood pressure. *JPMI*. 2014;28(4):409-13.
36. Uchida Y, Maezawa Y, Uchida Y, Hiruta N, Shimoyama E. Localization of oxidized low-density lipoprotein and its relation to plaque morphology in human coronary artery. *PLoS One*. 2013;8(2):e55188.
37. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
38. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
39. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.



Alerta para Oxidação das Lipoproteínas de Baixa Densidade em Usuárias de Contraceptivos Combinados Orais

Warning Against Low-Density Lipoprotein Oxidation in Users of Oral Combined Contraceptives

Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado*

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental e em nosso país.¹ Nos últimos anos, esse cenário mostrou uma diminuição na incidência do acidente vascular cerebral (AVC), anteriormente a principal causa de morte.² Atualmente, esse lugar foi tomado pela doença coronariana.² Essa mudança deveu-se ao melhor diagnóstico e tratamento da hipertensão, principal causa de AVCs, e ao aumento da prevalência de fatores de risco para doença coronariana, tais como obesidade, diabetes, maus hábitos alimentares, estresse emocional e privação social, entre outros.³ Recentemente, um aumento na mortalidade por infarto do miocárdio, atribuído a várias causas, tem sido observado especificamente entre mulheres

jovens brasileiras⁴ e norte-americanas.⁵ O artigo de dos Santos et al.,⁶ enfocou uma dessas possíveis causas. Eles estudaram a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) em usuárias de contraceptivos orais combinados, mostrando que esta alteração nas lipoproteínas está aumentada neste grupo. A oxidação do LDL-colesterol é considerada um dos principais participantes no desenvolvimento do processo de aterosclerose, bem como em suas principais manifestações clínicas.⁷ Eles discutiram adequadamente as muitas causas possíveis de seus achados e tentaram estabelecer correlações entre a oxidação do LDL-colesterol com muitas outras variáveis. Eles se referiram a outros estudos que mostraram níveis elevados de Proteína C Reativa⁸ e pressão arterial⁹ em usuárias de contraceptivos orais combinados, os quais, junto com a conhecida trombogenicidade desses agentes (principalmente em combinação com o tabagismo),¹⁰ podem demonstrar o potencial aumento do risco cardiovascular nesse grupo. Os autores não especificaram os tipos de contraceptivos orais estudados, o que poderia ser considerado uma limitação do estudo. Uma consequência prática dos dados apresentados é o fato de serem relevantes para as mulheres jovens, que precisarão encontrar outros métodos contraceptivos, como o DIU, outros contraceptivos orais e outras possibilidades para prevenir os efeitos potencialmente deletérios dos contraceptivos orais combinados.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Oxidação; Lipoproteínas LDL; Anticoncepcionais Orais; Fatores de Risco; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Marcelo Chiara Bertolami •

Av. Sabiá, 667 apt. 141. CEP 04515-001, Moema, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mchiara@cardiol.br, bertolami@dantepazzanese.org.br

DOI: 10.5935/abc.20180230

Referências

1. Lotufo PA. Cardiovascular diseases in Brazil: premature mortality, risk factors and priorities for action. Comments on the preliminary results from the Brazilian National Health Survey (PNS), 2013. *Sao Paulo Med J.* 2015; 133(2):69-72.
2. Mansur AP, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):20-5.
3. Nery AB, Mesquita ET, Lugon JR, Kang HC, de Miranda VA, de Souza BC, et al. Prehypertension and cardiovascular risk factors in adults enrolled in a primary care programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(2):233-9.
4. Carvalho IS, Silva Jr FL, Brito RS. Internações de mulheres em idade fértil por infarto agudo do miocárdio. *J Health Sci Inst.* 2017;35(3):172-6.
5. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2015 Aug;104(8):648-55.
6. dos Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza Lh, Araujo WS, et al. Elevação da lipoproteína de baixa densidade oxidada em usuárias de contraceptivo oral combinado. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):764-770
7. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2017;3(2):89-94.
8. Afshin A, Divani AA, Luo X, Datta YH, Flaherty JD, Panoskaltis-Mortari A. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. *Mediators of Inflammation.* 2015;article ID 379501. 8pages.
9. Hannaford P. Cardiovascular events associated with different combined oral contraceptives: a review of current data. *Drug Saf.* 2000;22(5):361-71.
10. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 3;(3):CDO10813.



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

Comparação de Parâmetros Cardíacos e Vasculares em *Powerlifters* e Corredores de Longa Distância: Um Estudo Transversal Comparativo

Comparison of Cardiac and Vascular Parameters in Powerlifters and Long-Distance Runners: Comparative Cross-Sectional Study

Diego Vidaletti Silva,¹ Gustavo Waclawovsky,¹ Ana Beatriz Kramer,^{1,2} Cinara Stein,¹ Bruna Eibel,¹ Guilherme Brasil Grezzana,¹ Maximiliano Isoppo Schaub,¹ Alexandre Machado Lehen^{1,2}

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC),¹ Porto Alegre, RS – Brasil
Faculdade Sogipa de Educação Física,² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Remodelamento cardíaco é uma resposta específica ao tempo e modalidade de treinamento. Nós hipotetizamos que atletas de treinamento de força de alta intensidade, por longo tempo, mostram dano à estrutura cardíaca e/ou vascular.

Objetivo: Comparar as características cardíacas (estrutura e funcionalidade) e função vascular (dilatação fluxo-mediada, DFM e resistência vascular periférica, RVP) em *powerlifters* e corredores.

Métodos: Nós avaliamos 40 atletas de alto-desempenho (*powerlifters* [PG], n = 16; corredores [RG], n = 24). Mensuramos estrutura e funcionalidade cardíaca (ecocardiografia), pressão arterial sistólica e diastólica (PAS/PAD), DFM, RVP, força máxima (agachamento, supino e levantamento terra) e consumo máximo de oxigênio (ergoespirometria). Foi utilizado teste T de Student e correlação linear de Pearson (p < 0,05).

Resultados: PG mostrou maior PAS/PAD (p < 0,001), espessura de septo interventricular (p < 0,001), parede posterior (p < 0,001) e massa do VE (p < 0,001); após ajuste pela superfície corporal (BSA), não houve diferença na massa do VE. O volume do VE, onda E, onda e', e a razão E/e' foram similares entre os grupos. O volume do AE (p = 0,016), mesmo ajustado pela BSA (p < 0,001) foi menor no PG. A função sistólica (volume sistólico final e fração de ejeção) e DFM foram similares nos grupos. Contudo, foi observada maior RVP no PG (p = 0,014). Houve uma correlação direta entre as alterações cardíacas e a carga total levantada no PG.

Conclusões: As adaptações cardiovasculares são dependentes da modalidade e os valores encontrados na estrutura do coração não são acompanhados por prejuízo na funcionalidade. Entretanto, um leve aumento na pressão arterial pode estar associado com maior RVP e não com a função endotelial. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):772-781)

Palavras-chave: Hipertrofia Ventricular; Exercício; Técnicas de Exercício e Movimento; Pressão Arterial; Treinamento de Resistência; Corrida/fisiologia.

Abstract

Background: Cardiac remodeling is a specific response to exercise training and time exposure. We hypothesized that athletes engaging for long periods in high-intensity strength training show heart and/or vascular damage.

Objective: To compare cardiac characteristics (structure and function) and vascular function (flow-mediated dilation [FMD] and peripheral vascular resistance [PVR]) in *powerlifters* and long-distance runners.

Methods: We evaluated 40 high-performance athletes (*powerlifters* [PG], n = 16; runners [RG], n = 24) and assessed heart structure and function (echocardiography), systolic and diastolic blood pressure (SBP/DBP), FMD, PVR, maximum force (squat, bench press, and deadlift), and maximal oxygen uptake (spirometry). A Student's t Test for independent samples and Pearson's linear correlation were used (p < 0.05).

Results: PG showed higher SBP/DBP (p < 0.001); greater interventricular septum thickness (p < 0.001), posterior wall thickness (p < 0.001) and LV mass (p < 0.001). After adjusting LV mass by body surface area (BSA), no difference was observed. As for diastolic function, LV diastolic volume, wave E, wave e', and E/e' ratio were similar for both groups. However, LA volume (p = 0.016) and BSA-adjusted LA volume were lower in PG (p < 0.001). Systolic function (end-systolic volume and ejection fraction), and FMD were similar in both groups. However, higher PVR in PG was observed (p = 0.014). We found a correlation between the main cardiovascular changes and total weight lifted in PG.

Conclusions: Cardiovascular adaptations are dependent on training modality and the borderline structural cardiac changes are not accompanied by impaired function in *powerlifters*. However, a mild increase in blood pressure seems to be related to PVR rather than endothelial function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):772-781)

Keywords: Hypertrophy, Ventricular; Exercise; Exercise Movement Techniques; Blood Pressure; Resistance Training; Running/physiology.

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

Correspondência: Alexandre Machado Lehen •

Av. Princesa Isabel, 395. CEP 90620-001, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: amlehen@gmail.com

Artigo recebido em 21/02/2018, revisado em 02/07/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180167

Introdução

O treinamento físico induz adaptações cardiovasculares secundárias a alterações na pressão arterial, assim como outras alterações hemodinâmicas e metabólicas em resposta ao esforço físico. Tais mudanças adaptativas podem induzir o ventrículo esquerdo (VE) a hipertrofia a longo prazo.¹ Alguns autores defendem que mudanças fisiológicas e anatômicas limitadas ocorrem como parte de um processo adaptativo de treinamento de alto-desempenho e tem motivado o debate quando a suas implicações.² Eles defendem que a sobrecarga de volume geralmente aumenta a capacidade de bombeamento do VE, produzindo hipertrofia excêntrica enquanto, em contraste, a sobrecarga de pressão reduz o tamanho da cavidade ventricular, produzindo hipertrofia concêntrica. Sobretudo, a resistência vascular periférica (RVP) é um fator importante da sobrecarga cardíaca, ao modular especificamente a pós-carga do VE. Além disso, o endotélio é fundamental para a vasodilatação por produzir óxido nítrico (NO), que é vasodilatador e tem um efeito direto sobre a RVP. Assim, é importante destacar que após o exercício há um estímulo na produção de NO e fosforilação de eNOS, que contribui diretamente para a redução de RVP.^{3,4}

Exercícios aeróbicos aumentam o estresse de cisalhamento, o que conduz a uma liberação aumentada e síntese de NO e vasodilatação aumentada.⁵ A sobrecarga de pressão do VE é reduzida ao longo do tempo.⁶ Entretanto, treinamentos de resistência de alta intensidade como levantamento de peso e *powerlifting* envolvem um número de contrações de velocidade muito baixa que produzem compressão mecânica transitória de vasos de resistência, aumentando a RVP e a sobrecarga de pressão do VE durante o exercício.⁷ Foi postulado que aumento crônico na pós-carga induz a adição paralela de novos sarcômeros no miocárdio, conduzindo à hipertrofia ventricular concêntrica.⁸ Ainda assim, este modo de hipertrofia ventricular não foi demonstrado em atletas de treinamento de força,⁹ sendo, assim, uma descoberta inconsistente.

Dado o corpo de prova limitado que oferece suporte a essas adaptações cardiovasculares, bem como àquelas relativas à função endotelial e à RVP em atletas de força, o objetivo deste estudo foi o de comparar as mudanças cardíacas estruturais e funcionais em *powerlifters* e corredores de longa distância. Em segundo lugar, comparamos a vasodilatação dependente do endotélio e a RVP nesses atletas. Nossa hipótese é a de que atletas empenhados em treinamento de força de alta-intensidade por longos períodos de tempo apresentam mudanças na estrutura cardíaca associada a uma redução na função cardíaca, quando comparados a corredores de longa distância. Além disso, exposição de longo prazo a treinamento de força de alta-intensidade pode levar a redução da função endotelial causada por sobrecarga de pressão.

Métodos

Seleção de participantes e grupos no estudo

A amostra conveniente para o estudo compreendeu 40 indivíduos, do sexo masculino, com idades entre 18 e 40 anos de idade. Selecionamos atletas de *powerlifting* (grupo dos *powerlifters* [PG], n = 16) e de corrida de longa-distância (acima de 10 km) (grupo dos corredores [RG], n = 24).

Os atletas eram elegíveis se estivessem competindo por, pelo menos, 3 anos. Indivíduos com qualquer problema médico nos 6 meses precedentes; os que não competiram nos 6 meses precedentes; os que utilizaram substâncias ilícitas (doping) nos 12 meses anteriores; ou os que se recusaram a assinar um termo de consentimento foram excluídos.

A amostra do estudo foi recrutada através de um convite aberto feito em locais de treino (academias e centros esportivos) e selecionada após a aplicação do critério de inclusão. Os participantes foram avaliados conforme a seguir: na primeira visita, foram submetidos a avaliação de pressão arterial, avaliação de ecocardiograma, dilatação mediada por fluxo da artéria braquial, avaliações de resistência vascular periférica. Além disso, responderam a um questionário abrangente com perguntas sobre o treinamento, incluindo tempo de experiência com treinamento; linha do tempo de desempenho; quaisquer prêmios; rotina atual de treinamento (volume, intensidade e duração das sessões de treino semanais, frequência de participação em competições, tempos de repouso, etc.) entre outras. No dia seguinte, foram submetidos a um teste de carga máxima; e, na última visita (48 horas depois), foram submetidos a um teste de consumo máximo de oxigênio. Todas as avaliações foram realizadas dentro do mesmo período de tempo (entre 8 e 11 da manhã).

Avaliação de pressão arterial

As medições de pressão arterial foram feitas utilizando um monitor semi-automático de pressão cardíaca (OMROM 705CP), com o participante sentado com ambos os pés no chão, após um repouso de 10 minutos o manguito foi colocado e ajustado à circunferência do braço. Em uma sala absolutamente sossegada, as medições de pressão arterial foram realizadas em duplicata, e o valor mais alto dentre essas leituras foi utilizado no estudo.

Exame ecocardiográfico

Os exames ecocardiográficos transtorácicos foram realizados por um especialista em ecocardiografia (G.B.G.). Foi utilizado um aparelho de ultrassom (EnVisor CHD, Philips, Bothell, WA, USA) equipado com uma sonda transdutora de setor (2–4 MHz) para obter imagens longitudinais, transversais, bi-dimensionais de 2 e 4 câmaras e de módulo M. Técnicas de onda contínua, onda pulsada e Doppler em cores foram usadas para examinar tecidos e paredes ventriculares. Todas as imagens foram armazenadas e enviadas a um segundo especialista em ecocardiografia (D.P.K.) para uma avaliação cega das imagens. A área da superfície corporal (BSA) foi calculada usando o método Du Bois.¹⁰

Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial e resistência vascular periférica

Utilizamos um aparelho de ultrassom Doppler bi-dimensional de alta-resolução (EnVisor CHD, Philips, Bothell, WA, USA) equipado com sonda transdutora vascular linear de alta frequência (7-12 MHz) e software de monitoramento e imagem ecocardiográfica. Foram feitas medições mediadas por fluxo (DFM) com os participantes em posição supina, e um manguito de pressão de ajuste

adequado foi disposto no braço 5 cm acima da fossa cubital.¹¹ Foram avaliados os diâmetros longitudinais da linha de base da artéria braquial. Após isso, o manguito oclusão foi inflado até 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica (PAS) por cinco minutos e, em seguida, desinflado. Os diâmetros da artéria braquial foram medidos por 60 segundos, após a deflação do manguito. Todas as análises foram realizadas offline e as medições braquiais foram realizadas ao fim da diástole (no pico da onda-R no eletrocardiograma). As respostas de medições mediadas por DFM foram expressas como percentual de mudança do diâmetro da linha de base da artéria braquial.

A RVP foi calculada a partir da pressão arterial média (PAM) e do fluxo arterial da linha de base obtidos no teste FMD (RVP = PAM/fluxo arterial da linha de base em mmHg/cm.s⁻¹).

Teste de carga máxima

A carga máxima foi avaliada no teste máximo de uma repetição (1-RM) para os exercícios de agachamento, supino e levantamento terra, que são especificamente feitos em competições, e através da soma total desses três exercícios (carga total). Os corredores de longa distância compareceram a uma sessão de familiarização dentro das 48 horas do teste, quando foi apresentada a ordem de exercícios de força e desempenho adequado. Para o 1-RM, os participantes realizaram o número máximo de repetições com a carga proposta, até um máximo de 10 repetições. As cargas do exercício foram aumentadas de acordo com Lombardi (1989) até ao ponto em que os participantes pudessem realizar apenas uma repetição com um máximo de 3 tentativas para atingir a carga máxima.

Consumo máximo de oxigênio

O consumo máximo de oxigênio (VO₂ de pico ou VO₂máx.) foi avaliado através do teste de exercício cardiopulmonar em

esteira, com coleção dos gases da respiração (modelo VO2000, Inbramed, Porto Alegre, Brasil). Os *powerlifters* compareceram a uma sessão de familiarização dentro das 48 horas do teste, quando foram apresentados os procedimentos do teste (protocolo Bruce e colocação de máscara para coleção de gases). O maior valor, de VO₂ de pico ou VO₂máx., foi registrado ao término do teste como VO₂máx.

Análises estatísticas

Realizamos o teste Shapiro-Wilk para testar a normalidade dos dados e a homogeneidade da variação foi testada através do teste de Levene. Todos os resultados estão descritos como média ± SD e intervalo de confiança. Realizamos o teste T de Student para amostras independentes para verificar diferenças entre grupos, e calculamos os coeficientes de correlação linear de Pearson ($\alpha = 0,05$ para todos os testes). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS Statistics (versão 21 para Windows).

Resultados

Os participantes tinham idade e peso semelhantes (Tabela 1). Entretanto, todas as medidas antropométricas para o PG eram maiores, quando comparadas às do RG de longa distância. Por sua vez, a Tabela 2 mostra as cargas para os exercícios de agachamento, supino e levantamento terra e a carga total (a soma total desses três exercícios). Para todos os tipos de exercícios as cargas de peso foram maiores no PG do que no RG, conforme esperado. A carga total foi ~133% maior no PG do que no RG. As diferenças permaneceram inalteradas quando as cargas foram ajustadas à massa corpórea.

A Tabela 3 mostra os parâmetros hemodinâmicos e cardiopulmonares. Os *powerlifters* tiveram uma pressão sistólica de repouso PAS (~10%) e pressão diastólica de repouso PAD (~12%) mais altas; as diferenças absolutas entre os dois grupos foram de 13,6 mmHg e 10,1 mmHg,

Tabela 1 – Características gerais dos participantes do estudo

	PG (n = 16) Média ± SD (95% IC)	RG (n = 24) Média ± SD (95% IC)	valor-p
Idade (anos)	29,9 ± 4,4 (27,5–32,2) Mín. 20 e Máx. 36	28,7 ± 5,7 (26,3–31,1) Mín. 18 e Máx. 40	0,490
Massa corporal (kg)	99,2 ± 21,5 (87,6–110,7) Mín. 75 e Máx. 135	71,7 ± 9,2 (67,7–75,6) Mín. 58 e Máx. 84	< 0,001
Altura (cm)	176 ± 0,8 (172–181) Mín. 164 e Máx. 195	175 ± 0,8 (172–179) Mín. 161 e Máx. 193	0,736
Circunferência do peito (cm)	113,2 ± 13,4 (106–120,4) Mín. 94,5 e Máx. 144	86,9 ± 8,6 (83,2–90,5) Mín. 61 e Máx. 100	< 0,001
Circunferência da cintura (cm)	95,1 ± 12,9 (88,2–102) Mín. 78 e Máx. 117	78,6 ± 5,7 (76,2–81,1) Mín. 69 e Máx. 92	< 0,001
Duração do treinamento (anos)	5,12 ± 2,0 (4,0–6,2) Mín. 3 e Máx. 10	7,8 ± 2,6 (6,7–8,9) Mín. 3 e Máx. 10	0,001
Duração semanal do treinamento (dias)	3,9 ± 1,0 (3,3–4,4) Mín. 3 e Máx. 5	5,4 ± 1,0 (4,9–5,8) Mín. 3 e Máx. 7	< 0,001
Duração diária do treinamento (min/dia)	69,3 ± 14,4 (61,7–77,0) Mín. 60 e Máx. 90	98,7 ± 28,6 (86,6–110,8) Mín. 60 e Máx. 120	0,001

PG: grupo dos *powerlifters*; RG: grupo dos corredores de longa-distância. O número semanal de sessões de treinamento e o tempo médio por sessão correspondem à duração média nos últimos 3 meses. As diferenças entre as médias foram avaliadas usando o teste t de Student para amostras independentes.

Tabela 2 – Resultados do teste de carga máxima em valores absolutos e ajustados à massa corporal

	PG (n = 16) Média ± SD (95% IC)	RG (n = 24) Média ± SD (95% IC)	valor-p
Agachamento (kg)	212,2 ± 46,4 (187,4–236,9) Mín. 140 e Máx. 302	98,9 ± 27,1 (87,4–110,6) Mín. 56 e Máx. 160	< 0,001
Agachamento/massa corporal	2,16 ± 0,27 (2,01–2,30) Mín. 1,6 e Máx. 2,6	1,37 ± 0,30 (1,24–1,50) Mín. 1,0 e Máx. 2,3	< 0,001
Supino (kg)	145,5 ± 32,9 (127,9–163,1) Mín. 110 e Máx. 220	59,0 ± 16,5 (52,0–66,0) Mín. 40 e Máx. 94	< 0,001
Supino/massa corporal	1,49 ± 0,26 (1,35–1,62) Mín. 1,1 e Máx. 2,1	0,81 ± 0,17 (0,74–0,89) Mín. 0,6 e Máx. 1,2	< 0,001
Levantamento terra (kg)	239,0 ± 66,5 (203,6–274,5) Mín. 150 e Máx. 370	102,4 ± 27,8 (90,6–114,2) Mín. 53 e Máx. 140	< 0,001
Levantamento terra/massa corporal	2,43 ± 0,49 (2,16–2,69) Mín. 1,5 e Máx. 3,1	1,45 ± 0,41 (1,28–1,63) Mín. 0,6 e Máx. 2,0	< 0,001
Carga total (kg)	596,8 ± 137,4 (532,6–670,1) Mín. 413 e Máx. 890	260,4 ± 43,8 (241,9–278,9) Mín. 191 e Máx. 341	< 0,001
Carga total/massa corporal	6,07 ± 0,89 (5,59–6,55) Mín. 4,4 e Máx. 7,4	3,64 ± 0,48 (3,44–3,85) Mín. 2,6 e Máx. 4,6	< 0,001

PG: grupo dos *powerlifters*; RG: grupo dos corredores de longa-distância. Diferenças entre as médias foram avaliadas usando o teste *t* de Student para amostras independentes.

Tabela 3 – Parâmetros hemodinâmicos e cardiopulmonares

	PG (n = 16) Média ± SD (95% IC)	RG (n = 24) Média ± SD (95% IC)	valor-p
PAS em repouso (mmHg)	130,0 ± 8,2 (124,5–134,0) Mín. 120 e Máx. 140	116,4 ± 8,6 (112,8–120,1) Mín. 110 e Máx. 140	< 0,001
PAD em repouso (mmHg)	82,1 ± 6,9 (78,1–88,1) Mín. 70 e Máx. 95	72,0 ± 6,5 (69,3–74,8) Mín. 60 e Máx. 80	< 0,001
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	80,4 ± 7,5 (76,0–84,8) Mín. 69 e Máx. 94	64,7 ± 10,3 (60,3–69,1) Mín. 45 e Máx. 90	< 0,001
Frequência cardíaca máxima (bpm)	180,2 ± 13,7‡ (173,2–188,2) Mín. 158 e Máx. 209	184,3 ± 14,7‡ (178,1–190,5) Mín. 167 e Máx. 224	0,403
VO ₂ máx (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	33,9 ± 7,5 (29,6–38,9) Mín. 24 e Máx. 43	56,0 ± 7,3 (52,7–62,1) Mín. 45 e Máx. 74	< 0,001
VCO ₂ máx (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	36,6 ± 9,3 (31,2–42,0) Mín. 24 e Máx. 57	58,0 ± 7,5 (55,2–61,6) Mín. 45 e Máx. 87	0,028
Ventilação pulmonar (L.min ⁻¹)	103,5 ± 17,6 (93,3–113,7) Mín. 76 e Máx. 136	112,4 ± 14,9 (106,1–118,7) Mín. 85 e Máx. 157	0,106

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PG: grupo dos *powerlifters*; RG: grupo dos corredores de longa-distância; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: produção de dióxido de carbono. As diferenças entre as médias foram avaliadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. ‡ *p* < 0,05 versus o valor da linha de base dentro do mesmo grupo.

respectivamente. A frequência cardíaca em repouso foi maior no PG quando comparada ao RG (~19%, Δ15,7 bpm). A VO₂máx. foi muito maior no RG que no PG (~65%): o valor mais alto de VO₂max entre os *powerlifters* foi mais baixo do que o menor valor de VO₂max entre os corredores.

A Tabela 4 mostra os resultados ecocardiográficos. No tocante às adaptações cardiovasculares, o diâmetro da aorta, o diâmetro do átrio esquerdo (AE), o diâmetro do ventrículo direito, o diâmetro sistólico do VE e o diâmetro diastólico do

VE foram semelhantes em ambos os grupos. Entretanto, o PG mostrou maior espessura do septo interventricular (Δ2,4 mm) e maior espessura da parede posterior (Δ1,2 mm). Eles também mostraram uma maior massa de VE (Δ46,5 g), mas essa diferença desaparecia após se ajustar a BSA. Quanto à função diastólica, o volume diastólico do VE, a onda E transmitral, a onda e', e a razão E/e' foram semelhantes em ambos os grupos. Entretanto, foram encontrados um volume do AE (~22%) e um volume do AE ajustado à BSA (~40%) no PG, quando comparados ao RG,

Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos

	PG (n = 16) Média ± SD (95% IC)	RG (n = 24) Média ± SD (95% IC)	valor-p
Estruturas anatômicas			
Diâmetro da Aorta (mm)	31,3 ± 3 (29,7–32,9) Mín. 25 e Máx. 36	32,0 ± 2,7 (30,8–33,2) Mín. 29 e Máx. 38	0,410
Diâmetro do AE (mm)	36,0 ± 2,5 (34,6–37,3) Mín. 30 e Máx. 39	35,6 ± 2 (34,7–36,5) Mín. 32 e Máx. 39	0,632
Diâmetro do VD (mm)	20,3 ± 1,2 (19,6–20,9) Mín. 18 e Máx. 22	20,5 ± 2 (19,6–21,4) Mín. 16 e Máx. 25	0,689
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	30,7 ± 3,9 (28,6–32,8) Mín. 23 e Máx. 37	30,2 ± 2,9 (28,9–31,5) Mín. 25 e Máx. 36	0,671
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	53,4 ± 3,3 (51,5–55,3) Mín. 45 e Máx. 60	53,7 ± 3,3 (52,2–55,2) Mín. 45 e Máx. 57	0,770
Espessura do septo interventricular (mm)	12,0 ± 1,0 (10,6–12,3) Mín. 10 e Máx. 14	9,6 ± 0,4 (9,4–9,9) Mín. 9 e Máx. 10	< 0,001
Espessura da parede ventricular posterior (mm)	10,4 ± 0,9 (9,9–10,9) Mín. 9 e Máx. 12	9,1 ± 0,5 (8,9–9,4) Mín. 8 e Máx. 10	< 0,001
Massa do VE (g)	282,2 ± 73,4 (243–321,4) Mín. 150 e Máx. 406	235,7 ± 26,0 (224,2–247,3) Mín. 179 e Máx. 276	< 0,001
Massa do VE/BSA (g/m ²)	135,6 ± 24,9 (136,1–133,6) Mín. 90 e Máx. 173	127,8 ± 16,9 (120,3–135,4) Mín. 104 e Máx. 166	0,262
Função diastólica			
Volume diastólico final (mL)	145,0 ± 18,9 (134,9–155,1) Mín. 92 e Máx. 173	138,1 ± 17,2 (130,5–145,8) Mín. 92 e Máx. 160	0,251
Velocidade da onda-E transmitral	0,83 ± 0,15 (0,75–0,90) Mín. 0,6 e Máx. 1,1	0,91 ± 0,15 (0,84–0,97) Mín. 0,6 e Máx. 1,3	0,124
Onda e'	0,15 ± 0,03 (0,13–0,17) Mín. 0,1 e Máx. 0,2	0,17 ± 0,34 (0,15–0,19) Mín. 0,1 e Máx. 0,2	0,062
Razão E/e'	5,69 ± 1,05 (5,12–6,24) Mín. 4,1 e Máx. 8,0	5,56 ± 1,76 (4,78–6,34) Mín. 3,0 e Máx. 11,8	0,808
Velocidade da onda-A transmitral	0,35 ± 0,03 (0,33–0,37) Mín. 0,3 e Máx. 0,4	0,38 ± 0,04 (0,36–0,40) Mín. 0,3 e Máx. 0,5	0,047
Volume do AE (mL)	35,7 ± 8,5 (31,2–40,2) Mín. 22 e Máx. 53	43,6 ± 10,2 (39,1–48,2) Mín. 32 e Máx. 76	0,016
Volume do AE/BSA (mL/m ²)	16,7 ± 4,1 (14,5–18,8) Mín. 11 e Máx. 27	23,4 ± 4,6 (21,4–25,5) Mín. 16 e Máx. 37	< 0,001
Função sistólica			
Volume sistólico final (mL)	38,0 ± 11,2 (31,9–44) Mín. 18 e Máx. 58	34,8 ± 9,3 (30,6–38,9) Mín. 22 e Máx. 54	0,348
Fração de ejeção (%)	73,0 ± 4,5 (70,5–75,4) Mín. 67 e Máx. 80	74,3 ± 4,6 (72,3–76,3) Mín. 65 e Máx. 86	0,383
Fração de ejeção pela regra de Simpson (%)	71,6 ± 4,8 (69,1–74,2) Mín. 62 e Máx. 79	72,7 ± 5,9 (70,1–75,4) Mín. 61 e Máx. 81	0,568

PG: grupo dos *powerlifters*; RG: grupo dos corredores de longa-distância; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; BSA: superfície corporal. As diferenças entre as médias foram avaliadas usando o teste *t* de Student para amostras independentes.

mas estavam todos dentro das variações normais. Apesar de o PG mostrar algum grau de remodelamento anatômico e parâmetros de função diastólica diferentes, comparados ao RG, a função sistólica refletida no volume sistólico do VE, a fração de ejeção e a fração de ejeção calculada pela regra de Simpson foram semelhantes em ambos os grupos. Dentre os 40 participantes, 9 (22,5%) apresentaram hipertrofia ventricular

fisiológica em resposta ao exercício; 10 (todos *powerlifters*) apresentaram espessura do septo interventricular maior que 11 mm. Dos 27 participantes com massa de VE maior que 225 g e massa de VE ajustada pela BSA maior que 115 g/m², 13 (82%) eram do PG e 14 (63%) eram do RG.

A Figura 1 mostra percentuais de dilatação DFM % e medidas de RVP. Interessantemente, os valores de DFM foram

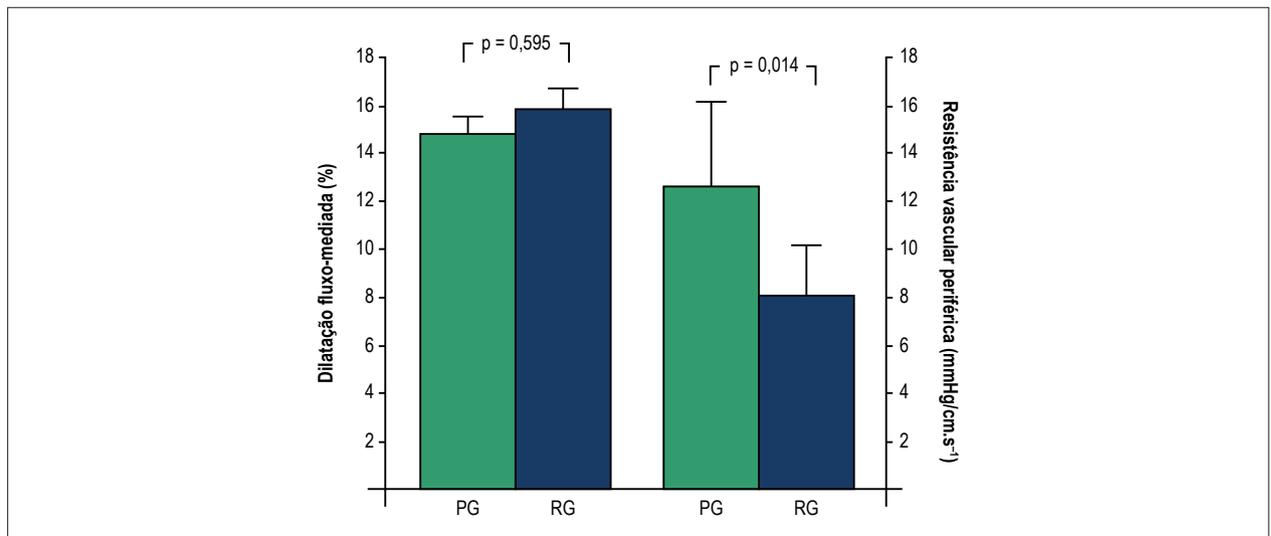


Figura 1 – Medidas de dilatação fluxo-mediada e resistência vascular periférica. PG: grupo dos powerlifters, RG: grupo dos corredores de longa-distância. As diferenças foram avaliadas por teste t de Student para amostras independentes.

semelhantes em ambos os grupos ([PG] 14,7 ± 2,3 contra [RG] 15,9 ± 2,5%). Entretanto, o PG teve valores de RVP maiores, quando comparados aos de RG ([PG] 12,6 ± 5,3 contra [RG] 8,2 ± 3,8 mmHg/cm.s⁻¹, Δ35%)

As correlações entre parâmetros de treinamento e variáveis ecocardiográficas e cardiopulmonares no PG são mostrados na Tabela 5. Houve uma correlação direta entre espessura do septo interventricular e carga de peso no levantamento terra, no agachamento e na carga total. Interessantemente, não foi encontrada nenhuma correlação com o tempo de exposição, quer dizer, com a duração, em anos, de treinamento de força entre *powerlifters*. Os níveis de PAS foram diretamente correlacionados com a intensidade de treino; e a PAD mostrou uma correlação mais forte com a duração do treinamento de força. Para corredores, a espessura do septo interventricular e a frequência cardíaca em repouso foram inversamente correlacionadas com o VO₂máx. e a duração do treinamento de força (Tabela 6).

Finalmente as medições da DFM estavam diretamente proporcionais ao treinamento de intensidade (% 1-RM) no PG e a carga de peso ao agachamento (Tabela 7). Para o RG, não foi encontrada nenhuma correlação entre os valores de DFM com variáveis cardiopulmonares e frequência cardíaca em repouso. Além disso, os valores de DFM foram correlacionados com a duração do treinamento de *powerlifting* (em anos) e duração diária da sessão de treino. Entretanto, essa mesma correlação não foi vista entre corredores.¹²

Discussão

Nosso estudo descobriu que, comparados aos corredores de longa-distância, os *powerlifters* mostraram maiores espessura de septo interventricular, espessura de parede posterior e massa de VE. Entretanto, após ajustar à BSA, não foi observada nenhuma diferença quanto à massa do VE. A função cardíaca

era semelhante em *powerlifters* e corredores. Juntos, esses parâmetros sugerem que pode ocorrer um remodelamento cardíaco específico, como resultado de treinamento, mas sem comprometimento de funções cardíacas. Uma descoberta importante de nosso estudo foi medidas semelhantes de DFM tanto *powerlifters*, quanto em corredores, apesar de a RVP ser maior em *powerlifters*.¹² Apesar de nossas descobertas serem comparativas e derivarem de um projeto transversal, elas sugerem que o treinamento de força de alta-intensidade não necessariamente causa mudanças cardiovasculares danosas como se acreditava em geral.

Parâmetros cardíacos

Quanto aos parâmetros cardíacos (estrutura anatômica e função diastólica e sistólica), as avaliações ecocardiográficas mostraram um aumento na espessura do septo interventricular com pouca ou nenhuma redução de diâmetro do câmbio e um pequeno aumento na espessura da parede posterior em *powerlifters*, comparativamente aos corredores. Tais mudanças podem ser causadas porque *powerlifting* envolve uma grande quantidade de contrações de baixa-velocidade utilizando cargas altas, próximas da máxima,¹³ nas sessões de treino diário, o que leva a sobrecarga de pressão do VE.

Quanto aos valores de corte, diversos estudos com atletas de alto-desempenho têm usado para determinar hipertrofia patológica os valores de corte de 12-13 mm para espessura de septo interventricular máxima e 55-60 mm para dimensão diastólica final, conforme descrito abaixo. Whyte (2004) examinou 306 atletas britânicos de elite do sexo masculino (judô, n = 22; esqui, n = 10; salto com vara, n = 10; caiaque, n = 11; remo, n = 17; ciclismo, n = 11; *powerlifters*, n = 29; triatlo, n = 51; pentatlo moderno, n = 22; corrida de média-distância, n = 45; rúgbi, n = 30; tênis, n = 33; natação, n = 19) e encontrou espessura de septo interventricular de > 13 mm em ~3,0% deles. Riding (2012) examinou 836 atletas (futebol, n = 586; basquete, n = 75; vôlei, n = 41 e handball,

Tabela 5 – Coeficientes da correlação linear de Pearson entre os parâmetros de treinamento e as variáveis ecocardiográficas / cardiopulmonares (PG = 16)

	Carga total (kg)	Duração do treinamento de força (anos)	Duração semanal do treinamento (dias)	Duração diária do treinamento (min/dia)
Espessura do septo interventricular (mm)	0,733 [†]	0,411	0,286	0,212
Espessura da parede ventricular posterior (mm)	0,680 [†]	0,365	0,274	0,225
Massa do VE (g)	0,689 [†]	0,407	0,213	0,248
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	0,706 [†]	0,505	-0,149	0,201
Linha de base da PAS (mmHg)	0,029	0,377	0,258	0,453
Linha de base da PAD (mmHg)	0,490	0,762 [†]	0,581*	0,151
VO ₂ máx. (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	-0,459	-0,093	0,048	0,135
VCO ₂ máx. (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	-0,623*	-0,133	-0,051	-0,022

PG: grupo dos powerlifters; 1-RM: teste máximo de uma repetição; VE: ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: produção de dióxido de carbono. Nível de significância [†] p < 0,001 e * p < 0,05.

Tabela 6 – Coeficientes da correlação linear de Pearson entre os parâmetros de treinamento e variáveis ecocardiográficas (PG = 24)

	VO ₂ máx. (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	VCO ₂ máx. (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	Ventilação pulmonar (L.min ⁻¹)	Duração do treinamento de força (anos)	Duração semanal do treinamento (dias)	Duração diária do treinamento (min/dia)
Espessura do septo interventricular (mm)	-0,640*	0,362	0,303	-0,630*	0,150	0,136
Espessura da parede ventricular posterior (mm)	0,001	-0,016	0,209	0,260	-0,139	0,032
Massa do VE (g)	-0,140	-0,137	-0,015	-0,110	-0,248	-0,100
Frequência cardíaca em repouso (bpm)	-0,650*	-0,550	-0,414	-0,659*	-0,163	-0,244
Linha de base da PAS (mmHg)	0,177	0,311	0,341	-0,074	-0,023	-0,212
Linha de base da PAD (mmHg)	0,183	0,279	0,258	0,701	0,254	-0,101

RG: grupo dos corredores de longa-distância; LV: ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: produção de dióxido de carbono. Nível de significância * p < 0,05.

Tabela 7 – Coeficientes da correlação linear de Pearson entre os parâmetros de treinamento e as medidas da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

	Agachamento (kg)		Supino (kg)		Levantamento terra (kg)		VO ₂ máx. (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)		Frequência cardíaca em repouso (bpm)		Duração do treinamento de força (anos)		Duração semanal do treinamento (dias)		Duração diária do treinamento (min/dia)	
	PG	RG	PG	RG	PG	RG	PG	RG	PG	RG	PG	RG	PG	RG	PG	RG
DFM (%)	0,710 [†]	0,351	0,242	0,165	0,654 [†]	-0,383	0,073	-0,349	0,489	-0,107	0,688*	0,165	0,491	-0,123	0,770 [†]	-0,079

PG: grupo dos powerlifters; RG: grupo dos corredores de longa-distância; DFM: dilatação fluxo-mediada. Nível de significância [†] p < 0,001, * p < 0,05.

n = 35) e encontrou espessura de septo interventricular de > 12 mm e características típicas de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica em ~2,0%. Pelliccia (1999) examinou 1.309 atletas italianos de elite envolvidos em disciplinas esportivas diversas (futebol, n = 119; ginástica olímpica, n = 87; remo, n = 80; tênis, n = 64; basquete, n = 62; atletismo, n = 59; esqui alpino, n = 59; tiro, n = 57; handball, n=56; ciclismo, n = 49; pólo aquático, n = 43; hóquei no gelo, n = 42; esqui nórdico, n = 41; canoagem, n = 39; rúgbi, n = 39; patinação, n = 36; esgrima, n=35; iatismo,

n = 33; natação, n = 29; esportes equestres, n = 24; caratê, n = 24; vôlei, n = 21; bobsleigh, n = 17; boxe, n = 15; luta greco-romana, n = 14; judô, n = 13; luge, n = 13; hóquei de campo, n = 13; tênis de mesa, n = 11; pentatlo, n = 7; levantamento de peso, n = 7; golfe, n = 6; beisebol, n = 5; triatlo, n = 3; corrida de motos, n = 3; fisiculturismo, n = 3; outras modalidades, n = 72) e encontrou espessura de septo interventricular de > 13 mm em 1,1% deles. Além disso, também descobriram que 45% e 14% dos atletas estudados possuíam uma dimensão diastólica final > 55 mm e > 60 mm,

respectivamente. Assim, usando esses cortes, apesar de algumas mudanças anatômicas e cardíacas, nenhum dos participantes estudados apresentou dimensões cardíacas consistentes com hipertrofia patológica. Entretanto, é importante notar uma forte correlação entre as cargas de peso levantadas no agachamento e a carga total e dimensões cardíacas, incluindo espessura do septo, espessura da parede posterior e massa do VE. Novamente, uma explicação possível é que *powerlifting* envolve uma grande quantidade de contrações de baixa-velocidade utilizando cargas altas próximas da máxima, conduzindo a uma sobrecarga de pressão.^{9,17}

Em relação à massa do VE, Gardin et al.¹⁸ relatou valores de 225 g e 115 g/m² ajustados pela BSA em indivíduos cronicamente expostos a sobrecarga de pressão. A massa do VE também foi medida em nosso estudo e encontramos valores de 282 g e 135 g/m², entre *powerlifters*. Interessantemente, corredores também apresentaram alta massa de VE (236 g e 128 g/m² ajustados à BSA). Independentemente da modalidade de treino, houve remodelamento cardíaco em resposta ao treinamento físico em ambos os grupos. Embora ainda sejam controversas, as medições ecocardiográficas indexadas à BSA permitem comparar indivíduos com tamanho corporais diferentes. A superfície corporal (BSA) é afetada pela massa adiposa, e a massa adiposa não é correlacionada, nem prediz a massa do VE.¹⁹ Uma abordagem alternativa é ajustar os parâmetros ecocardiográficos à massa magra. Entretanto, não há medidas precisas amplamente disponíveis, e métodos substitutos, como a medição da espessura da dobra de pele, são relativamente imprecisos.^{20,21}

A avaliação da função diastólica no estudo revelou valores consistentemente normais em corredores de longa-distância.²² Em contraste, foram encontrados um volume mais baixo de AE e medidas de velocidade de onda-A transmitral, em *powerlifters*, apesar de tais valores estarem dentro dos limites normais. A diferença de medida de volume de AE em ambos os grupos foi de ~22% e foi ainda mais pronunciada após o ajuste à BSA (~40%). D'Andrea et al.²³ avaliaram o volume do AE e o volume do AE indexado pela BSA em 350 atletas de resistência e em 245 atletas de força.²³ Para medidas indexadas pela BSA, tais autores definiram valores entre 29 e 33 mL/m² como de leve aumento de AE e valores acima de 33 mL/m² como de aumento moderado. Assim, todos os nossos resultados estavam abaixo dos valores de corte estabelecidos em D'Andrea et al.²³ Quanto à função sistólica do VE avaliada através de estimativas de fração de ejeção e fração de ejeção calculada pela regra de Simpson, a avaliação ecocardiográfica apresentou valores dentro da escala normal em todos os casos.

Pressão arterial

A associação de treino aeróbico com pressão arterial inferior em repouso está bem estabelecida.^{24,25} Mas um crescente conjunto de provas mostra que o treinamento de força pode ter um efeito semelhante sobre a pressão arterial,²⁶ apesar de ainda não haver um consenso na literatura.²⁷ Entretanto, já foi relatado que o treinamento de força de alta-intensidade afeta a pressão arterial de maneira negativa. Uma meta-análise mostrou que o treino de modalidades que basicamente consistam de treinamento de força (*powerlifting*,

fisiculturismo, e levantamento de peso olímpico) é associado a um mais alto risco de pressão arterial alta com PAS média de 131,3 ± 5,3 mmHg e PAD média de 77,3 ± 1,4 mmHg.²⁸ Tais valores são consistentes com os encontrados em nosso estudo (PAS 130,0 ± 8,2 e PAD 82,1 ± 6,9 mmHg).

Função vascular

As medições de DFM foram semelhantes em ambos: tanto em *powerlifters*, quanto em corredores. Essa é uma descoberta interessante dado que essas duas modalidades de treino possuem características biomecânicas e metabólicas diferentes. Treinamento físico tem se mostrado um meio eficaz para a melhoria da capacidade de vasodilatação dependente do endotélio.²⁹ Entre os atletas de alto-desempenho, os corredores de longa distância com função cardíaca normal acima da média mostram menor rigidez arterial, menor stress oxidativo e capacidade de dilatação dependente do endotélio aumentada,³⁰ se comparados com indivíduos sedentários da mesma idade.³¹ Tais dados sugerem que um desempenho cardíaco excelente em atletas pode ser associado à função vascular melhorada induzida por treinamento físico aeróbico.

É bem sabido que o exercício aeróbico melhora a função endotelial por produzir um estresse de cisalhamento aumentado nas paredes dos vasos durante o exercício.³² Ainda assim, tem sido sugerido que o treino de força pode aumentar o stress hemodinâmico devido à compressão mecânica dos vasos sanguíneos durante os movimentos ativos juntamente com a tensão vascular excessiva produzida durante exercícios de força.⁷ Assim, podemos especular que tal treinamento de força de alta-intensidade pode afetar agudamente a vasodilatação dependente do endotélio e levar a danos permanentes em longo prazo. A esse respeito, tem se demonstrado função vascular comprometida em atletas de força, embora ela pareça estar mais relacionada ao uso de agentes anabólicos, do que ser um efeito do treinamento.^{33,34}

Heffernan et al. descobriram um aumento da hiperemia reativa do antebraço em jovens indivíduos saudáveis após um treinamento de força de 6 meses.³⁵ A explicação mais provável para uma dilatação dependente do endotélio aumentada em treinamento de força é a hipótese da compressão mecânica das paredes dos vasos de resistência durante o exercício, seguida pela liberação de fluxo sanguíneo quando da cessação do exercício, levando ao aumento agudo de estresse de cisalhamento na parede do vaso.³⁶ Apesar de as modalidades de treinamento envolverem estímulos diferentes (treinamento de corrida: aumento do fluxo de contínuo de sangue; treino de força: compressão intermitente dos músculos e restauração do fluxo sanguíneo), no fim, elas produzem os mesmos efeitos sobre o estresse de cisalhamento da parede do vaso.

É importante observar que, apesar dos níveis aumentados de pressão arterial e maiores espessura da parede posterior e massa de VE descobertos em nosso estudo entre *powerlifters*, eles não apresentaram comprometimento da função cardíaca ou endotelial, quando comparados aos corredores, e todos os parâmetros estavam acima da média. Assim, a pressão arterial alta encontrada em *powerlifters* parece estar relacionada ao aumento da RVP, mais do que a um comprometimento da função endotelial.

Pontos fortes e limitações do estudo

Os pontos fortes chave de nosso estudo são o uso de uma amostra homogênea (dentro de cada grupo) e que todas as imagens ecocardiográficas foram avaliadas por dois examinadores independentes, um dos quais através de exame cego. Entretanto, nossos dados devem ser interpretados com cautela devido a algumas limitações, incluindo o tamanho pequeno da amostra (devido aos desafios de recrutamento, considerando que o uso de esteróides anabolizantes é comum entre *powerlifters* e poucos atenderam aos critérios de inclusão), e o desafio de recrutar uma amostra de indivíduos saudáveis não-treinados; entretanto, todos os parâmetros avaliados foram comparados aos encontrados em outros estudos e/ou diretrizes atuais.

Conclusão

Nosso estudo mostrou que o remodelamento cardíaco parece depender das modalidades de treinamento e não das alterações estruturais, como a massa do VE indexada pela BSA, tanto em *powerlifters* quanto em corredores de longa-distância. As funções sistólica e diastólica estavam preservadas em ambas as modalidades. Os *powerlifters* mostraram uma maior pressão arterial de repouso, o que pode ser explicado pelo aumento na RVP. Entretanto, as medidas de DFM foram semelhantes em ambos os grupos estudados e estavam bem acima da média. Apesar de nossas descobertas serem comparativas em sua natureza, e derivarem de um projeto transversal, é possível especular que treinamento de força de alta-intensidade por um número significativo de anos (~5 anos ou mais) pode ser associado a mudanças estruturais cardíacas limítrofes, apesar de estas não serem acompanhadas por redução na função cardíaca.

Referências

1. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*. 2006;114(15):1633-44.
2. McCann GP, Muir DF, Hillis WS. Athletic left ventricular hypertrophy: long-term studies are required. *Eur Heart J*. 2000;21(5):351-3.
3. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakaguchi A, Kawamura M, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens*. 2007;20(8):825-30.
4. Tanaka LY, Bechara LR, dos Santos AM, Jordao CP, de Sousa LG, Bartholomeu T, et al. Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide*. 2015 Feb 15;45:7-14.
5. Heinonen I, Saltin B, Kemppainen J, Sipilä HT, Oikonen V, Nuutila P, et al. Skeletal muscle blood flow and oxygen uptake at rest and during exercise in humans: a pet study with nitric oxide and cyclooxygenase inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(4):H1510-7.
6. Guindani C, Umpierre D, Grigoletti SS, Vaz M, Stein R, Ribeiro JP. Blunted local but preserved remote vascular responses after resistance exercise in chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):972-82.
7. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1985;58(3):785-90.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva DV, Lehnen AM; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Silva DV, Waclawovsky G, Kramer AB, Stein C, Eibel B, Grezzana GB, Schaun MI, Lehnen AM; Obtenção de financiamento: Waclawovsky G, Lehnen AM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Waclawovsky G, Eibel B, Grezzana GB, Schaun MI, Lehnen AM.

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 Diego Vidaletti Silva 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 do RS / Fundação Universitária de Cardiologia sob o número de protocolo #417492. 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.

8. Lalande S, Baldi JC. Left ventricular mass in elite olympic weight lifters. *Am J Cardiol*. 2007;100(7):1177-80.
9. Haykowsky MJ, Dressendorfer R, Taylor D, Mandic S, Humen D. Resistance training and cardiac hypertrophy: unravelling the training effect. *Sports Med*. 2002;32(13):837-49.
10. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:862-71.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
12. Lombardi VP. *Begging weight training: the safe and effective way*. Dubuque: Dubuque/Brown; 1989.
13. Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proceedings of the Royal Society B- Biological Sciences*. 1938;126:136-95.
14. Whyte GP, George K, Sharma S, Firoozi S, Stephens N, Senior R, et al. The upper limit of physiological cardiac hypertrophy in elite male and female athletes: the British experience. *Eur J Appl Physiol*. 2004;92(4-5):592-7.
15. Riding NR, Salah O, Sharma S, Carre F, O'Hanlon R, George KP, et al. Do big athletes have big hearts? Impact of extreme anthropometry upon cardiac hypertrophy in professional male athletes. *Br J Sport Med*. 2012;46(Suppl 1):i90-7.

16. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med.* 1999;130(1):23-31.
17. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000;101(3):336-44.
18. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension.* 1997;29(5):1095-103.
19. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN, Culpan A, Plank L, MacMahon S, et al. Left ventricular mass correlates with fat-free mass but not fat mass in adults. *J Hypertens.* 1999;17(4):569-74.
20. Di Paolo FM, Schmied C, Zerguini YA, Junge A, Quattrini F, Culasso F, et al. The athlete's heart in adolescent Africans: an electrocardiographic and echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):1029-36.
21. Kasikcioglu E, Akhan H. Echocardiographic limits of left ventricular remodeling in athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):469-70.
22. Pelliccia A, Di Paolo FM, Maron BJ. The athlete's heart: remodeling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev.* 2002;10(2):85-90.
23. D'Andrea A, Riegler L, Cocchia R, Scarafilo R, Salemo G, Gravino R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Heart J.* 2010;159(6):1155-61.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
25. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
26. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005;23(2):251-9.
27. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473.
28. Berge HM, Isern CB, Berge E. Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2015;49(11):716-23.
29. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999;100(11):1194-202.
30. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):256-62.
31. Florescu M, Stoicescu C, Magda S, Petcu I, Radu M, Palombo C, et al. "Supranormal" cardiac function in athletes related to better arterial and endothelial function. *Echocardiography.* 2010;27(6):659-67.
32. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):1072-9.
33. Lane HA, Grace F, Smith JC, Morris K, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(7):483-8.
34. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):195-201.
35. Heffernan KS, Fahs CA, Iwamoto GA, Jae SY, Wilund KR, Woods JA, et al. Resistance exercise training reduces central blood pressure and improves microvascular function in African American and white men. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):220-6.
36. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension.* 2010;55(2):312-8.



A Natureza do Remodelamento Cardíaco Induzido por Exercício Físico: Mais Evidências em Direção à Adaptação Normal do Coração

The Nature of Cardiac Remodeling Due to Physical Exercise: More Evidence Towards to the Normal Adaptive Responses of the Heart

Lucas Helal¹ e Anderson Donelli da Silveira²

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LaFiEx) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Cardiologia do Exercício (CARDIOEX) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Comparação de Parâmetros Cardíacos e Vasculares em Powerlifters e Corredores de Longa Distância: Um Estudo Transversal Comparativo

O remodelamento cardíaco devido à sobrecarga pelo treinamento físico (o assim chamado “coração do atleta”) tem sido amplamente investigado desde os anos 70 pela comunidade acadêmica e é tema de pesquisa até os dias de hoje. Diferenciar as respostas adaptativas normais (“benignas”) das anormais continua sendo um desafio. Aqui abordamos algumas questões importantes relacionadas à discussão sobre remodelamento cardíaco induzido por exercício, recentemente revisitada por Vidaletti-Silva et al.¹ nesta edição.

Em termos de adaptações morfológicas, a hipertrofia atrial e ventricular esquerda chama a atenção devido à sua possível associação com o aparecimento de taquiarritmias supraventriculares² e também de arritmias ventriculares,³ que podem resultar em eventos indesejáveis.⁴

Entretanto, evidências ao longo do tempo têm sugerido que a resposta de remodelamento devida à carga de treinamento físico (por exemplo, tempo de exposição, intensidade, modalidade, etc.) pode não configurar um estado de doença – isto é, o chamado remodelamento “fisiológico, mas não patológico.”⁵

Especialmente em relação às câmaras cardíacas esquerdas, está bem estabelecido que a pressão arterial e a sobrecarga volumétrica podem causar as alterações observadas, resultando em duas características morfológicas clássicas definindo a hipótese de Morganroth⁶ – um aumento do volume das cavidades esquerdas para aquelas sobrecarregadas

pelo débito cardíaco (isto é, atletas de resistência); ou a hipertrofia do septo do ventrículo esquerdo (VE) para aqueles sobrecarregados pelos níveis de pressão arterial (isto é, atletas de treinamento de força). Apenas a saber, a hipótese de Morganroth foi recentemente revisitada, ao ser observada hipertrofia septal também em atletas de resistência.⁷

Embora esteja razoavelmente bem estabelecido na literatura científica, Vidaletti-Silva et al.¹ abordaram a questão das diferenças no remodelamento cardíaco devido à modalidades esportivas através de um estudo transversal com grupo comparador - atletas de resistência (isto é, corredores) e atletas de força (isto é, levantadores de peso) – duas modalidades esportivas apropriadas para essa comparação. Em seus achados, não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à massa do VE, quando ajustada para a área de superfície corporal. Como esperado, as espessuras septal e posterior do VE foram diferentes entre os atletas de resistência e força, mas não o volume diastólico final do VE. A função vascular (isto é, dilatação mediada por fluxo e resistência vascular periférica) foi também avaliada e não foram encontradas diferenças. A mensagem deste estudo, pelo menos à luz de nossa interpretação, é que atletas de duas modalidades distintas em uma faixa de 5 a 7 anos de treinamento apresentam adaptações que não são maiores do que os limites estabelecidos para normalidade em relação às dimensões⁸ e espessura da parede do VE.⁹

É preciso destacar que, mesmo dentro de valores limítrofes, não houve comprometimento da função sistólica e diastólica do miocárdio em nenhum dos grupos, retratando a natureza adaptativa normal da morfologia cardíaca. Apesar de simples, este estudo transversal corrobora a hipótese de diferentes adaptações cardíacas induzidas por diferentes modalidades de exercício. Finalmente, a detecção de uma adaptação morfológica anormal em atletas (e potencialmente configurando o estado de entidade clínica) ainda é um desafio, especialmente para aqueles que estão dentro de valores limítrofes. Nós apreciaremos mais estudos como esse - que lançam luz sobre esta área cinzenta.

Palavras-chave

Remodelamento Ventricular; Remodelamento Atrial; Remodelamento Cardíaco; Exercício; Técnicas de Exercício e Movimento; Treinamento de Resistência; Corrida; Levantamento de Peso; Pressão Arterial; Arritmias Cardíacas.

Correspondência: Lucas Helal •

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-007, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: lucas.helal@ufrgs.br

DOI: 10.5935/abc.20180238

Referências

1. Silva DV, Waclawovsky G, Kraemer AB, Stein C, Eibel B, Grezzana GB, et al. Comparison of cardiac and vascular parameters in powerlifters and long-distance runners: comparative cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):772-781
2. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):690-6.
3. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao YL. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6):1277-82.
4. John RM, Tedrow UB, Koplán BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet.* 2012;380(9852):1520-9.
5. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med.* 2009;43(9):649-56.
6. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975;82(4):521-4.
7. Lewis EJJ, McKillop A, Banks L. The Morganroth hypothesis revisited: endurance exercise elicits eccentric hypertrophy of the heart. *J Physiol.* 2012; 590(12): 2833-4.
8. Pelliccia A, Di Paolo FM, Maron BJ. The athlete's heart: remodelling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev.* 2002;10(2):85-90.
9. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med.* 1991;324(5):295-301.



O Valor Prognóstico e o uso Clínico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Pacientes Assintomáticos após Intervenção Coronariana Percutânea

The Prognostic Value and Clinical Use of Myocardial Perfusion Scintigraphy in Asymptomatic Patients after Percutaneous Coronary Intervention

Larissa Franco de Andrade,^{1,2} Ana Carolina Souza,¹ Thais Peclat,¹ Caio Bartholo,¹ Thalita Pavanelo,¹ Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,2}

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Clínica de Diagnóstico por Imagem,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamentos: O papel da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) no seguimento de pacientes assintomáticos após intervenção coronariana percutânea (ICP) não está estabelecido.

Objetivos. Avaliar o valor prognóstico e o uso clínico da CPM em pacientes assintomáticos após ICP.

Métodos: Foram selecionados pacientes que realizaram CPM consecutivamente entre 2008 e 2012 após ICP. As CPM foram classificadas em normais e anormais, os escores de perfusão, escore somado do estresse (SSS) e escore somado da diferença (SDS) foram calculados e convertidos em porcentagem de defeito perfusional total e de defeito isquêmico. O seguimento foi por meio de entrevistas telefônicas e consulta ao Sistema de Informação de Mortalidade. Desfechos primários foram morte, morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal e desfecho secundário foi revascularização. Regressão logística e método de COX foram utilizados para identificar os preditores de eventos e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: 647 pacientes foram acompanhados por $5,2 \pm 1,6$ anos. 47% das CPM foram normais, 30% anormais com isquemia e 23% anormais sem isquemia. Ocorreram 61 mortes, 27 cardiovasculares, 19 IAM não fatais e 139 revascularizações. A taxa anual de óbitos foi superior naqueles com perfusão anormal sem isquemia comparada aos grupos com isquemia e perfusão normal ($3,3\% \times 2\% \times 1,2\%$, $p = 0,021$). A taxa anual de revascularização foi 10,3% no grupo com isquemia, 3,7% naqueles com CPM normal e 3% naqueles com CPM anormal sem isquemia. Foram preditores independentes de mortalidade e revascularização, respectivamente, defeito perfusional total maior que 6% e defeito isquêmico maior que 3%. Quarenta e dois por cento dos pacientes realizaram CPM menos de 2 anos após ICP e não foram observadas diferenças relevantes em relação aos que realizaram após esse período.

Conclusão: Embora esta informação não esteja contemplada em diretrizes, neste estudo a CPM foi capaz de prever eventos em pacientes assintomáticos após ICP, independente do momento de realização. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):784-793)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Doença da Artéria Coronariana; Revascularização Miocárdica; Prognóstico; Coração/diagnóstico por imagem; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: The role of myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in the follow-up of asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention (PCI) is not established.

Objectives: To evaluate the prognostic value and clinical use of MPS in asymptomatic patients after PCI.

Methods: Patients who underwent MPS consecutively between 2008 and 2012 after PCI were selected. The MPS were classified as normal and abnormal, the perfusion scores, summed stress score (SSS), and the summed difference score (SDS) were calculated and converted into percentage of total perfusion defect and ischemic defect. The follow-up was undertaken through telephone interviews and consultation with the Mortality Information System. Primary endpoints were death, cardiovascular death, and nonfatal acute myocardial infarction (AMI), and secondary endpoint was revascularization. Logistic regression and COX method were used to identify the predictors of events, and the value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 647 patients were followed for 5.2 ± 1.6 years. 47% of MPS were normal, 30% were abnormal with ischemia, and 23% were abnormal without ischemia. There were 61 deaths, 27 being cardiovascular, 19 non-fatal AMI, and 139 revascularizations. The annual death rate was higher in those with abnormal perfusion without ischemia compared to the groups with ischemia and normal perfusion ($3.3\% \times 2\% \times 1.2\%$, $p = 0.021$). The annual revascularization rate was 10.3% in the ischemia group, 3.7% in those with normal MPS, and 3% in those with abnormal MPS without ischemia. The independent predictors of mortality and revascularization were, respectively, total perfusion defect greater than 6%, and ischemic defect greater than 3%. Forty-two percent of the patients underwent MPS less than 2 years after PCI, and no significant differences were observed in relation to those who underwent it after that period.

Conclusion: Although this information is not contemplated in guidelines, in this study MPS was able to predict events in asymptomatic after PCI patients, regardless of when they were performed. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):784-793)

Keywords: Myocardial Infarction; Coronary Artery Disease; Myocardial Revascularization; Heart/diagnostic imaging; Percutaneous Coronary Intervention.
Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Larissa Franco de Andrade •

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 - 8ª. Andar. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: larifandrade@yahoo.com.br

Artigo recebido em 23/01/2018, revisado em 04/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180199

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) constitui a principal causa de morte no mundo.¹ A intervenção coronária percutânea (ICP) é atualmente o método de revascularização do miocárdio mais empregado em todos os cenários clínicos da DAC.² Entretanto, apesar dos avanços técnicos e farmacológicos ocorridos nas últimas décadas, os pacientes submetidos à revascularização percutânea permanecem sob risco de desenvolver eventos cardiovasculares e os principais mecanismos responsáveis são a reestenose e a progressão da doença aterosclerótica.^{3,4}

Os testes funcionais, incluindo a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), são recomendados na avaliação de pacientes que desenvolvem sintomas após a ICP.^{2,5} Na presença de isquemia significativa, uma nova revascularização pode ser aventada. Em contrapartida, no seguimento de pacientes assintomáticos, apesar de estudos terem demonstrado a capacidade da CPM de prever eventos futuros,⁶ as diretrizes não recomendam a solicitação de testes funcionais de rotina no período inferior a 2 anos, sendo aceitável a sua realização nesse intervalo apenas em subgrupos específicos, como naqueles submetidos à revascularização incompleta ou com passado de isquemia silenciosa, nos quais uma nova abordagem é viável.^{2,5}

O estudo atual tem como objetivos avaliar a associação entre os fatores clínicos e cintilográficos dos pacientes assintomáticos submetidos à CPM após ICP e a ocorrência de desfechos, estimar a prevalência de isquemia e seus preditores, avaliar as indicações e o momento de realização da CPM nesses pacientes e comparar as características dos pacientes que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a 2 anos após a ICP.

Métodos

População

Entre as 6.698 CPM realizadas de forma consecutiva na Clínica de Diagnóstico por Imagem no Rio de Janeiro entre março de 2008 e novembro de 2012, foram identificados 1.220 exames de pacientes previamente submetidos à ICP. Desses, 322 foram excluídos pois os pacientes apresentavam sintomas no momento da sua realização e 186 por já terem sido submetidos à cirurgia de revascularização. Quarenta e seis pacientes fizeram mais de um exame no período e, nesses casos, apenas o primeiro exame foi considerado. Assim, 647 pacientes constituíram a amostra do estudo, como demonstrado na Figura 1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho e cada paciente assinou um termo de consentimento para inclusão de suas informações no banco de dados, incluindo características clínicas e os dados do exame.

Protocolo das imagens

As CPM foram realizadas utilizando o protocolo de 2 dias. Na fase de repouso foi injetada uma dose de 20 mCi ^{99m}Tc-sestamibi com aquisição das imagens após 30 a 40 minutos, e na fase de estresse foi injetada uma dose de

20 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi durante o teste ergométrico ou estresse farmacológico e realizada aquisição das imagens após 15 a 30 minutos. Os protocolos de estresse físico e farmacológico foram executados conforme descrito em estudo prévio.⁷ As imagens da CPM foram adquiridas pela técnica de gated-SPECT em gama câmara Ventri, GE Healthcare.

Os exames foram classificados como normais ou com defeitos de perfusão reversíveis; fixos ou mistos. A análise visual semiquantitativa foi realizada por dois cardiologistas com ampla experiência, de forma independente, por meio do escore padrão de 17 segmentos, no qual a quantificação da captação do radiotraçador foi avaliada em cada segmento, de forma graduada em uma escala de 0 a 4, sendo 0 = captação normal; 1 = leve redução da captação; 2 = moderada redução da captação, 3 = grave redução da captação; 4 = ausência de captação.⁸

Os valores atribuídos a cada um dos 17 segmentos foram adicionados na fase de estresse, denominado escore somado do estresse (SSS) e na fase de repouso, denominado escore somado de repouso (SRS). A diferença entre esses dois escores é denominada escore somado da diferença (SDS) e representa o grau de reversibilidade transitória. CPM anormal foi definida pelo SSS > 3 e CPM anormal com isquemia pelo SDS > 1. SSS e SDS foram convertidos, respectivamente, em porcentagem de defeito perfusional total e de defeito isquêmico dividindo o escore por 68 (valor máximo do escore) e, em seguida, multiplicando por 100. A fração de ejeção (FE) e os volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo foram medidos de forma automática utilizando o *software*.

Seguimento

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de entrevistas telefônicas semestrais e aplicação de questionário padronizado. Os óbitos foram confirmados por consulta à base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), sendo identificada a causa básica de morte e considerada cardiovascular todas aquelas incluídas no capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que engloba as doenças do aparelho circulatório. Os pacientes não contatados por meio de ligações foram considerados vivos se não encontrados no banco de dados do SIM, porém foram considerados como perda de seguimento em relação aos demais desfechos. Os desfechos primários foram mortalidade, mortalidade cardiovascular e IAM não fatal, e a revascularização cirúrgica ou percutânea foi considerada desfecho secundário.

Análise estatística

A análise foi realizada no programa SPSS versão 23.0. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens e comparadas utilizando o teste qui-quadrado. As variáveis numéricas são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com o padrão de distribuição de normalidade avaliado pelo teste de Kolmogorov-Sminorv, e comparadas utilizando testes *t* de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, utilizando a

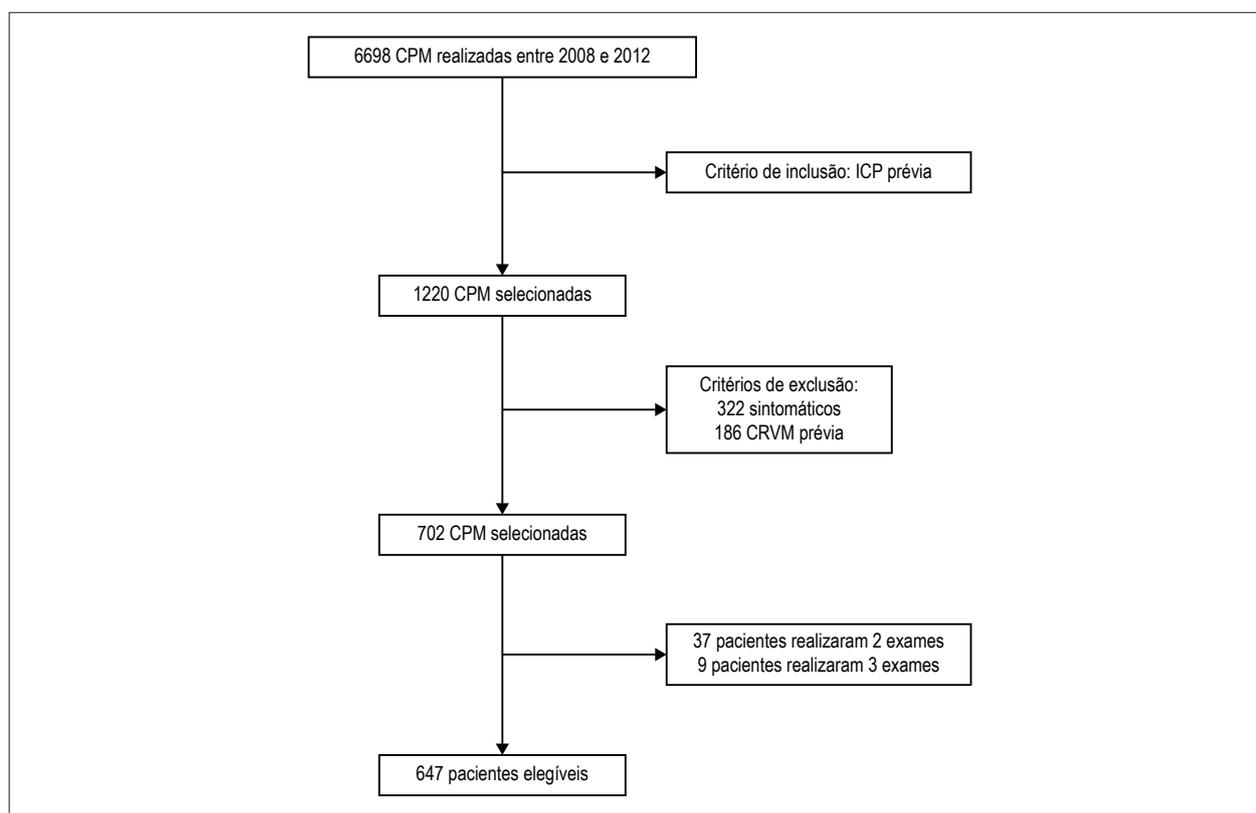


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes. CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

regressão logística e o modelo de COX. Variáveis com correlações significativas entre si foram excluídas do modelo. Curvas de sobrevivência de diferentes subgrupos foram avaliadas pelo estimador de Kaplan Meier e comparadas entre si pelo teste *logrank*. Significância estatística foi definida como um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 647 pacientes e o tempo médio de seguimento foi de $5,2 \pm 1,6$ anos para análise da mortalidade. Na análise dos demais desfechos, houve perda de seguimento de 18 pacientes e o tempo médio de acompanhamento foi de $3,9 \pm 1,5$ anos. A análise das características demográficas da população, conforme demonstrado na Tabela 1, revelou média de idade de $66,1 \pm 10$ anos e predomínio do sexo masculino. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o fator de risco mais frequente, seguido de dislipidemia e diabetes melito (DM). Cinquenta e três por cento apresentavam história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM). Os 18 pacientes perdidos no seguimento foram comparados aos 629 contatados e não foram observadas diferenças clínicas estatisticamente significantes entre os dois grupos.

A mediana das datas das ICP prévias foi março de 2008 e 44% foram realizados no contexto de síndrome coronariana aguda (SCA). O intervalo de entre a ICP e a CPM obteve mediana de 3 anos e foi inferior a 2 anos em 42% dos casos.

Tabela 1 – Características da população do estudo

Características	N (%) ou média \pm DP
Idade (anos), média \pm DP	66,1 \pm 10
Sexo masculino	464 (72%)
Hipertensão arterial	411 (64%)
Dislipidemia	378 (58%)
Diabetes melito	189 (29%)
IAM prévio	342 (53%)
Tabagismo atual	48 (7%)
Tabagismo prévio	204 (32%)
História familiar de DAC	193 (30%)

DP: desvio padrão; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Entre as indicações da CPM, a realização de exame de controle após ICP foi a mais frequente, chegando a 75% dos casos. A revascularização incompleta foi a segunda justificativa mais comum (12%), seguida de avaliação pré-operatória (7%). O protocolo de estresse físico foi utilizado em 59,5% dos exames. As CPM foram normais em 47% dos pacientes, anormais sem isquemia em 23% e anormais com isquemia em 30%. IAM prévio e a revascularização incompleta como indicação da CPM

estiveram associados de forma independente à presença de isquemia, como mostra a Tabela 2.

Durante o seguimento, foram registradas 61 mortes, sendo 27 por causas cardiovasculares. A mortalidade foi maior entre os pacientes com CPM anormal sem isquemia, seguido pelo grupo com CPM anormal com isquemia, e menos encontrada no grupo com perfusão normal, sendo a taxa anual de óbitos em cada grupo, respectivamente, 3,3%, 2% e 1,2%. A mortalidade cardiovascular seguiu o mesmo padrão de incidência nos grupos, com taxa anual de 1,4%, 0,9% e 0,5%, respectivamente.

Ocorreram 19 IAM não fatais e esse desfecho também foi mais prevalente entre aqueles com CPM anormal sem isquemia comparado aos demais participantes, porém sem relevância estatística.

Foram documentadas 139 revascularizações, 10 pacientes realizaram cirurgia de revascularização miocárdica, 126 foram submetidos à ICP e 3 realizaram ambas. Entre os grupos, a revascularização foi mais frequente entre os pacientes com isquemia, com taxa anual de 10,3%, e menos expressiva entre os pacientes com perfusão normal e anormal sem isquemia, nos quais teve taxa anual de 3,7% e 3%, respectivamente. Os dados sobre a ocorrência dos desfechos de acordo com os grupos de perfusão estão demonstrados na Tabela 3.

Na análise univariada, incluindo características clínicas e cintilográficas, foram considerados preditores de mortalidade idade maior que 70 anos, HAS, DM, utilização do protocolo de estresse farmacológico, indicação da CPM de avaliação pré-operatória e defeito perfusional total maior que 6%. Após ajuste multivariado, com exceção da HAS, as demais variáveis emergiram como preditores independentes de morte (Tabela 4). A curva de Sobrevida de Kaplan-Meier estratificada por faixas do defeito perfusional total na Figura 2 revela a relação direta entre a extensão do defeito e a mortalidade, em especial, quando o mesmo atinge valores maiores que 6%.

Os preditores independentes de nova revascularização foram a revascularização incompleta como indicação da CPM, o intervalo entre a ICP e a CPM menor que 2 anos e o defeito isquêmico maior que 3%, como mostra a Tabela 5. A curva de Kaplan-Meier estratificada por faixas do defeito

isquêmico demonstra a forte associação entre a extensão da isquemia e a ocorrência do desfecho (Figura 2). O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o defeito perfusional total maior que 6% e ao IAM não fatal foi a presença de DM.

Ao analisar o grupo de pacientes com isquemia na CPM (n = 189), observou-se entre aqueles submetidos à nova revascularização (36%), maior presença do sexo masculino (73% × 63%, p = 0,031), maior frequência de revascularização incompleta como indicação da CPM (39% × 14%, p = 0,02) e maior prevalência do intervalo entre a ICP prévia e a CPM menor que 2 anos (54% × 30%, p = 0,001), comparado ao grupo que não sofreu a intervenção (64%). A extensão do defeito isquêmico foi maior entre os pacientes revascularizados (7% × 6%, p = 0,162), porém, diferente do esperado, sem significância estatística. De forma semelhante, a mortalidade foi menor entre os revascularizados (9% × 12%, p = 0,453), entretanto, sem valor estatístico.

Ao comparar as populações que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a 2 anos após a ICP, não foram observadas diferenças clínicas ou cintilográficas significativas entre as mesmas. A mortalidade no período de seguimento também foi semelhante, como demonstrado na Figura 3.

Discussão

A utilização da CPM no seguimento de pacientes assintomáticos após ICP vem sendo estudada nas últimas décadas. Os primeiros estudos avaliaram a realização da CPM nos primeiros 6 meses após o procedimento,⁹⁻¹² em seguida, autores procuraram estabelecer o uso desse teste funcional mais tardiamente nesse subgrupo;^{13,14} A maioria das publicações incluiu pacientes que realizaram CPM após intervalos fixos após a ICP, que variaram de 4 meses¹² a 60 meses.¹⁴ No estudo atual, esse intervalo foi variável, de dias a anos, permitindo a avaliação do valor prognóstico da CPM quando realizada em intervalos variados após a revascularização percutânea.

No presente estudo, foram incluídos 647 pacientes e o tempo médio de seguimento foi de 5,2 anos. Estudos prévios selecionaram um número menor de participantes, variando de 196¹³ a 370 pacientes,¹¹ e tiveram tempo de acompanhamento inferior, em média de 3 anos. Em relação às características da

Tabela 2 – Preditores de isquemia

Características	Análise univariante OR (95% CI)	Valor de p	Análise multivariada OR (95% CI)	Valor de p
Idade > 70 anos	0,36 (0,65 a 1,30)	0,489	0,82 (0,55 a 1,20)	0,309
Sexo masculino	1,13 (0,78 a 1,63)	0,515	1,35 (0,89 a 2,05)	1,155
Diabetes melito	1,22 (0,85 a 1,76)	0,288	1,30 (0,88 a 1,93)	0,179
IAM prévio	2,51 (1,77 a 3,59)	< 0,001	2,87 (1,60 a 5,13)	< 0,001
ICP prévia por SCA	1,90 (1,36 a 2,68)	< 0,001	0,71 (0,41 a 1,24)	0,229
Fração de ejeção < 50%	1,52 (1,08 a 2,16)	0,018	1,61 (0,78 a 1,71)	0,454
Estresse farmacológico	1,34 (0,95 a 1,89)	0,091	1,22 (0,84 a 1,78)	0,294
Indicação CPM: revascularização incompleta	3,43 (2,11 a 5,57)	< 0,001	2,99 (1,80 a 4,98)	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica.

Tabela 3 – Desfechos de acordo com perfusão

Desfechos	Normal	Anormal com isquemia	Anormal sem isquemia	Valor de p
Pacientes, n	304	193	150	
Morte (61)	19 (6,3%)	21 (10,9%)	21 (14%)	0,021
Morte cardiovascular (27)	7 (2,3%)	9 (4,7%)	11 (7,3%)	0,064
Pacientes, n	295	289	245	
IAM não fatal (19)	10 (3,4%)	3 (1,5%)	6 (4,1%)	0,855
Revascularização (139)	52 (17,6%)	68 (36%)	19 (13,1%)	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 4 – Preditores de mortalidade

Características	Análise univariada HR (95% CI)	Valor de p	Análise multivariada HR (95% CI)	Valor de p
Idade > 70 anos	4,27 (2,40 a 7,60)	< 0,001	3,40 (1,85 a 6,24)	< 0,001
Hipertensão arterial	2,26 (1,20 a 4,28)	0,010	1,48 (0,73 a 3,00)	0,276
Diabetes melito	3,50 (2,04 a 5,99)	< 0,001	2,37 (1,30 a 4,31)	0,004
Indicação CPM: pré-operatório	3,85 (1,88 a 7,90)	< 0,001	2,25 (1,02 a 4,98)	0,044
Estresse farmacológico	4,67 (2,56 a 8,50)	< 0,001	2,51 (1,35 a 4,67)	0,003
DPT > 6%	2,40 (1,40 a 4,08)	0,001	2,33 (1,31 a 4,12)	0,004

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; DPT: defeito perfusional total.

população, o predomínio do sexo masculino e a média de idade de 66 anos foram comuns às demais publicações e compatível com dados de literatura.¹⁵ Em contrapartida, a prevalência de comorbidades foi bastante variável. O trabalho atual apresentou maior frequência de diabéticos. Além disso, mais da metade dos participantes teve IAM prévio e a prevalência de HAS foi próxima das maiores descritas.^{11,14} Tais variações podem ser atribuídas ao emprego de diferentes definições diagnósticas das patologias. Por outro lado, podem refletir a seleção de populações com perfis de gravidade distintos, logo, com aspectos prognósticos também diferentes.

Apesar da ausência de informações sobre a ICP prévia, tendo em vista que apenas 11% dos procedimentos foram realizados antes de 2003, momento a partir do qual foram introduzidos *stents* farmacológicos, e que os exames de CPM foram efetuados em uma clínica privada em pacientes com amplo acesso ao atendimento, incluindo 30% diabéticos, acredita-se que os *stents* utilizados nas angioplastias prévias tenham sido quase que em sua totalidade, *stents* farmacológicos. Nos estudos anteriores, os pacientes foram tratados com angioplastia por balão e implante *stent* convencional⁹⁻¹³ com exceção do estudo de Zellweger et al. no qual 69% dos participantes foram abordados com *stent* farmacológico.¹⁴ Tais achados devem ser levados em consideração na interpretação dos desfechos, visto que sabidamente após o advento dos *stents* farmacológicos houve queda na incidência de complicações precoces e tardias do procedimento e, consequentemente, na ocorrência de eventos.

À despeito de as diretrizes atuais^{2,5,16} não indicarem a realização de testes funcionais de rotina, principalmente, no período inferior a 2 anos em pacientes assintomáticos após ICP, no presente estudo, 42% das CPM foram realizadas

no intervalo inferior a 2 anos após a revascularização e a realização de exame de controle foi a indicação mais frequente, independente do período. De forma semelhante, Luca et al.,¹⁷ em um estudo observacional incluindo 12.380 pacientes submetidos a ICP no Canadá no período de 2004 a 2012 e Shah et al.,¹⁸ em estudo incluindo 21046 pacientes submetidos à revascularização percutânea entre 2004 e 2007 nos EUA, observaram que 60% e 61%, respectivamente, realizaram ao menos um teste funcional no período de 2 anos.^{17,18} Uma possível justificativa para a avaliação funcional permanecer uma prática clínica frequente entre os assintomáticos após ICP é a carência de informações robustas acerca do tema que definam o correto manejo desses pacientes e o fato de as recomendações vigentes estarem baseadas na opinião de especialistas.^{2,5,16}

A prevalência de 30% de isquemia entre os pacientes foi superior à encontrada em estudos prévios. Zellweger et al.,¹⁴ detectaram isquemia em 19% dos pacientes após 60 meses da ICP e Rajagopal et al.,¹¹ em 23% dos avaliados após 3,9 meses. A exceção foi o trabalho de Galassi et al.,¹² que incluiu somente pacientes sabidamente submetidos à revascularização incompleta e conforme esperado, detectaram mais perfusões anormais. Semelhante a estudos prévios,^{9,11} a revascularização incompleta como indicação da CPM e a presença de IAM prévio foram considerados preditores independentes de isquemia. Em contrapartida, a presença de DM não foi associada de forma independente à isquemia, como descrito por outros autores. Uma possível explicação, tendo em vista que todos os pacientes são assintomáticos, é a valorização da presença da comorbidade levando à maior indicação de exames. Setenta por cento dos diabéticos desse estudo tiveram como indicação da CPM exame de controle.

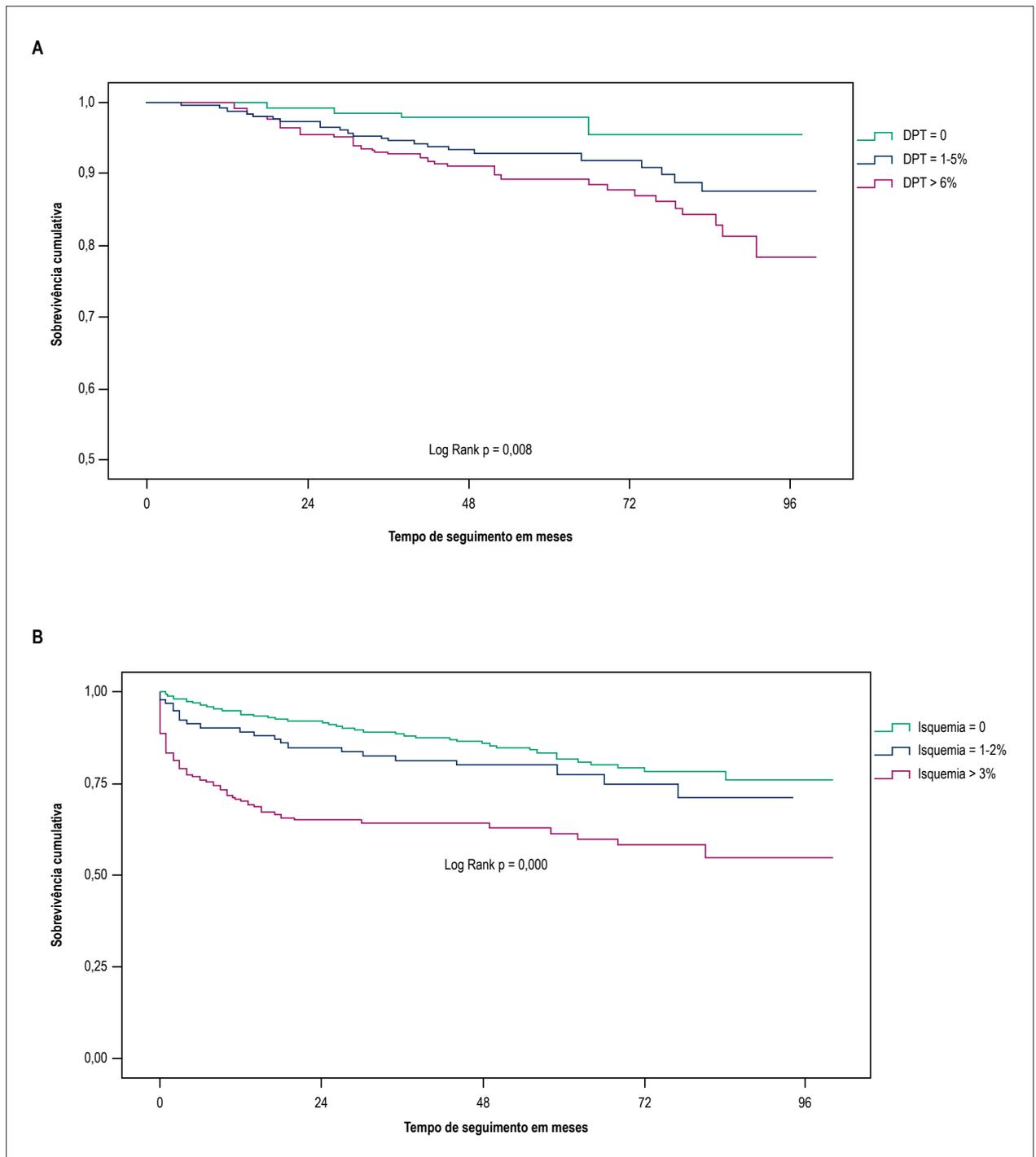


Figura 2 – A. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com faixas do defeito perfusional total (DPT). B. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com faixas de extensão de isquemia.

Os estudos prévios que analisaram o papel da CPM no seguimento após a revascularização percutânea utilizaram o modelo de desfecho composto, o que prejudicou a comparação dos resultados. Cabe destacar que a avaliação dos eventos de forma separada, como realizada nesse trabalho, é importante porque os desfechos analisados (morte,

morte cardiovascular, IAM não fatal e revascularização) têm relevância clínica distintas e ocorreram em frequências diferentes em todos os trabalhos descritos.⁹⁻¹⁴

A taxa de mortalidade observada foi de 2% ao ano, comparável à taxa descrita por Leon et al.,¹⁹ no seguimento de 5 anos de pacientes tratados com *stent* convencional e

Tabela 5 – Preditores de resvascularização

Características	Análise univariada OR (95%)	Valor de p	Análise multivariada OR (95% CI)	Valor de p
Idade > 70 anos	0,78 (0,52 a 1,16)	0,223	0,84 (0,55 a 1,28)	0,419
Diabetes melito	1,30 (0,87 a 1,95)	0,198	1,38 (0,89 a 2,15)	0,145
IAM prévio	1,04 (0,71 a 1,52)	0,823	0,69 (0,45 a 1,06)	0,092
Indicação CPM: controle	0,41 (0,27 a 0,61)	0,000	0,86 (0,46 a 1,63)	0,655
Indicação CPM: revascularização incompleta	4,80 (2,93 a 7,87)	0,000	3,55 (1,65 a 7,60)	< 0,001
Tempo ICP-CPM < 2a	1,51 (1,35 a 1,75)	0,001	1,55 (1,36 a 1,83)	0,005
Defeito isquêmico > 3%	3,07 (2,09 a 4,64)	0,000	2,87 (1,83 a 4,51)	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica.

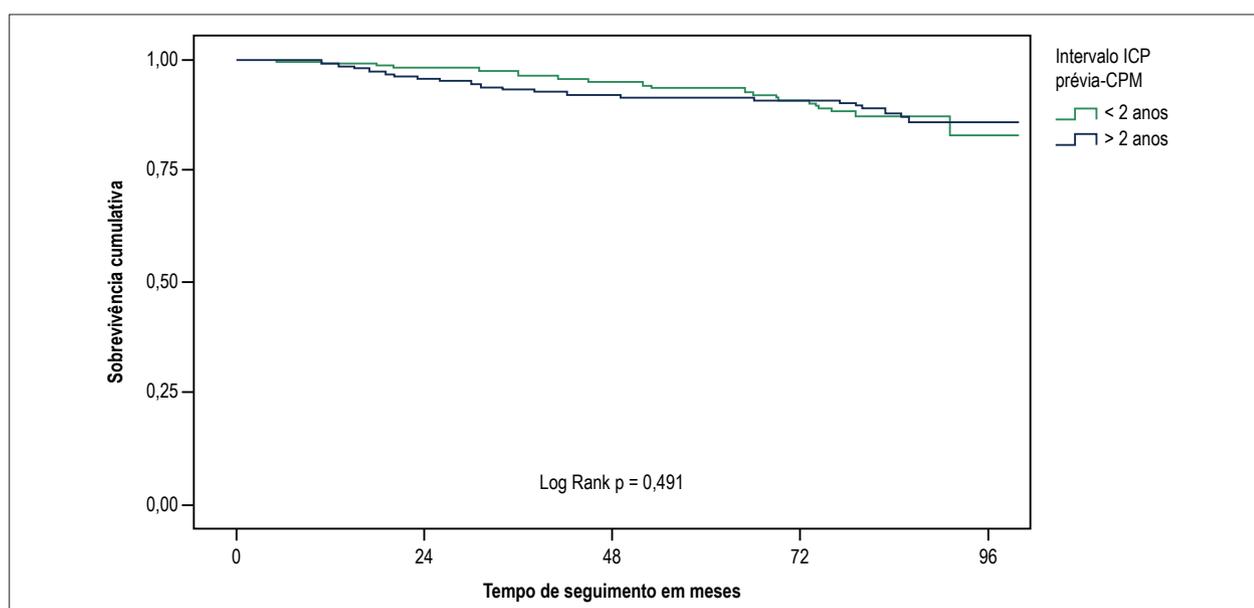


Figura 3 – Curva de Sobrevivência de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com intervalo ICP prévia-CPM menor ou maior que 2 anos.

farmacológico. Entretanto, fazendo comparações entre os diferentes grupos de perfusão, os pacientes com CPM anormal sem isquemia apresentaram mortalidade de 3,3% ao ano, superior à encontrada naqueles com perfusão anormal com isquemia e perfusão normal, respectivamente, 2% e 1,2%. Além disso, a extensão do defeito perfusional total foi associada de forma independente ao óbito quando maior que 6%.

Na avaliação das outras variáveis, a idade maior que 70 anos foi considerada preditor independente de mortalidade, o que é esperado na evolução natural da doença coronariana. Da mesma forma, a presença de DM foi associada ao maior risco de óbito, semelhante a dados da literatura que evidenciam envolvimento aterosclerótico mais difuso entre os diabéticos e maior propensão para desenvolver reestenose após intervenção percutânea, conferindo maior mortalidade a longo prazo.²⁰

Acampa et al.,²¹ haviam ressaltado que pacientes submetidos a estresse farmacológico têm faixa etária mais elevada e maior prevalência de preditores clínicos de isquemia comparado ao

que realizam estresse físico, tendo, portanto, prognóstico mais reservado. De maneira similar, no atual estudo, o protocolo de estresse farmacológico foi utilizado em 70% dos pacientes que foram a óbito, sendo associado significativamente ao risco de desfecho. Aspectos relacionados às indicações da CPM também influenciaram diretamente os resultados, estando a realização de exame pré-operatório associada à maior chance de morrer. Uma possível justificativa para tal achado é próprio risco inerente ao ato cirúrgico e potencial de gravidade da patologia que a motivou. Essa variável não foi abordada pelos outros estudos já citados.⁹⁻¹⁴

A despeito de não terem sido incluídos na análise multivariada devido a forte correlação com os escores de perfusão, a presença de IAM prévio e valores mais baixos da FE foram mais frequentemente encontrados entre aqueles que morreram, respectivamente, 69% × 51%, p = 0,009 e 47 ± 16 × 54 ± 12, p = 0,001. Outros estudos já haviam demonstrado o impacto da função ventricular na sobrevivência dos portadores de doença coronariana e, dentre esses, destaca-se o estudo *Coronary*

Artery Surgery Study (CASS), que observou uma relação inversa entre a FE e a mortalidade. Nesse registro, as taxas de sobrevivência após 12 anos de seguimento de coronariopatas com FE \geq 50%, entre 35 e 49% e $<$ 35% foram respectivamente, 73%, 54% e 21% ($p = 0,001$).²²

De forma semelhante ao encontrado na análise de mortalidade, os desfechos mortalidade cardiovascular e IAM não fatal tiveram maior incidência no grupo com perfusão anormal sem isquemia comparado aos demais. A ausência de significância estatística pode ser justificada pelo número pequeno de eventos, mas certamente não compromete a importância dos achados, em especial da mortalidade cardiovascular com $p = 0,064$, próximo ao considerado relevante. O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o defeito perfusional total maior que 6% e ao IAM não fatal foi a presença de DM. Georgoulis et al.,¹⁰ no seguimento de 8 anos de 246 pacientes assintomáticos submetidos à CPM após ICP, também observaram que a ocorrência do desfecho composto, morte cardiovascular e IAM não fatal, foi maior quanto maior a extensão do defeito perfusional total.

A taxa anual do desfecho revascularização foi de 4,6%, mais expressiva durante o 1º ano de seguimento comparada à encontrada aos anos seguintes, $11,9\% \times 3,4\%$, respectivamente. Leon et al.,¹⁹ observaram resultados semelhantes, 20,4% dos pacientes tratados com *stent* convencional e 11,2% dos tratados com *stent* farmacológico sofreram nova abordagem no 1º ano de seguimento, em seguida, a taxa anual de revascularização foi constante de 3,5% entre o 2º e 5º anos. Diante desses achados, cabe ressaltar que, como sugerido por Leon et al.,¹⁹ os eventos ocorridos no 1º ano parecem estar relacionados ao procedimento inicial, com taxas notoriamente reduzidas da terapia convencional para terapia farmacológica, ao passo que, as revascularizações mais tardias refletem a progressão de doença, com taxa constante independente do tipo de *stent* utilizado.

Zellweger et al.,⁹ no seguimento de pacientes submetidos à intervenção percutânea, demonstraram que a taxa cumulativa do desfecho composto foi estatisticamente superior entre os pacientes com isquemia comparado aos sem isquemia na CPM, tendo a revascularização correspondido a 65% desses eventos. De maneira similar, Galassi et al.,¹² em uma coorte composta por pacientes assintomáticos submetidos à revascularização percutânea incompleta, registraram que 42% dos participantes realizaram nova abordagem no acompanhamento médio de 33 meses e que a extensão da isquemia na CPM realizada 4 a 6 meses após o procedimento foi preditora desse desfecho.

No atual estudo, além da presença e da extensão da isquemia, a revascularização incompleta como indicação da CPM e o intervalo entre a intervenção percutânea e a CPM menor que 2 anos também foram associados de forma significativa à ocorrência de revascularização. Esses resultados sugerem que a decisão pela nova abordagem provavelmente foi influenciada pelo procedimento inicial. Essa hipótese foi reforçada quando se observou que no grupo de pacientes com isquemia, entre os 36% que foram submetidos à nova revascularização houve predomínio do sexo masculino e,

novamente, da revascularização incompleta como indicação da CPM e do intervalo entre a ICP e a CPM menor que 2 anos.

A extensão da isquemia também foi superior entre aqueles direcionados a repetir a revascularização, porém, ao contrário do esperado, tal achado não teve significância estatística. É possível que em alguns casos a presença e não a extensão da isquemia tenha sido uma variável de maior impacto na tomada de decisão pela revascularização. Em relação ao sexo masculino, a maior prevalência da doença coronariana e a maior precocidade na ocorrência de eventos nesse gênero pode ter contribuído para valorização dos achados e indicação de abordagem.

Aldweib et al.,²³ na avaliação de 769 pacientes assintomáticos previamente submetidos à ICP com isquemia na CPM, subsequentemente encaminhados para terapia medicamentosa ou nova revascularização, encontraram entre os pacientes revascularizados maior extensão da isquemia e maior presença de DM. Diferente do estudo atual, o intervalo entre a ICP e a CPM foi similar entre os grupos e a presença de revascularização incompleta não foi mencionada. No seguimento de médio de 5,7 anos, as taxas de mortalidade foram semelhantes nos dois grupos de tratamento ($p = 0,84$).

Em nosso estudo, a mortalidade entre os que revascularizaram foi menor comparado aos que receberam tratamento clínico ($9\% \times 12\%$), porém sem significância estatística. Apesar desse estudo não ter sido delineado com essa finalidade e do possível comprometimento da análise estatística pelo pequeno número de eventos, cabe interrogar se os pacientes encaminhados à nova revascularização não seriam de maior risco e após o procedimento tiverem esse risco igualado aos direcionados para tratamento clínico.

Embora a literatura atual recomende a avaliação funcional de pacientes assintomáticos após ICP somente após 2 anos,^{2,5,16} no presente estudo, as características clínicas e os resultados da CPM, incluindo os achados na perfusão, foram semelhantes entre os pacientes que realizaram a CPM no intervalo menor e maior que 2 anos. Nessa população selecionada, a delimitação atualmente recomendada em 2 anos não separou populações distintas.

Apesar da revascularização incompleta constituir uma solução satisfatória quando a lesão culpada é identificada e possui anatomia favorável para abordagem percutânea, em especial no contexto de SCA, os pacientes com lesões remanescentes precisam ser acompanhados e estratificados, independente da presença de sintomas. No presente estudo, nesse cenário a CPM mostrou-se uma ferramenta utilizada na prática clínica capaz de fornecer informações prognósticas incrementais sobre a ocorrência de eventos, interferindo diretamente na decisão de indicar nova revascularização.

Estudos anteriores^{13,21} que realizaram CPM no seguimento de pacientes previamente submetidos à revascularização percutânea descreveram excelente prognóstico associado à perfusão normal, com taxa anual de eventos menor que 1%. De maneira similar, no estudo atual, no seguimento médio de 5 anos, entre os pacientes com perfusão normal a taxa anual de mortalidade foi de 1% e de mortalidade cardiovascular foi de 0,5%, caracterizando esse grupo como baixo risco.

Limitações

Trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico no qual os pacientes foram encaminhados à clínica para realização da CPM por indicação do seu médico assistente. Dessa forma, a extrapolação dos resultados deve ser feita com cautela.

Outra limitação é a ausência de informações sobre o tipo de *stent* usado no procedimento de revascularização prévio na maioria dos pacientes. Entretanto, tendo em vista que apenas 11% dos procedimentos foram realizados antes de 2003, momento a partir do qual foram introduzidos *stents* farmacológicos, e que a população foi selecionada em uma clínica privada que atende principalmente usuários de saúde complementar com prevalência de DM de 30%, acredita-se que os *stents* utilizados tenham sido quase que em sua totalidade farmacológicos.

Conclusão

Nesse estudo, a CPM realizada em pacientes assintomáticos após períodos variados da ICP foi capaz de fornecer informações prognósticas futuras, a extensão do defeito de perfusão total foi associada a maior taxa de mortalidade e morte cardiovascular, a presença e a extensão da isquemia foram associadas a maior taxa de revascularização, enquanto a perfusão normal conferiu um excelente prognóstico com baixa taxa de eventos no seguimento médio de 5 anos.

A despeito das recomendações das diretrizes, nesse estudo, 42% das CPM foram realizadas no intervalo inferior a 2 anos após a ICP e não foram observadas diferenças clínicas relevantes em relação aos que realizaram após este período.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Access in 2017 Nov 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
3. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F, et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2102;59(9):793-9.
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne B, McPherson J, Farhat N, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
5. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, 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 Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
6. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014;167(1):77-85.
7. Lima RS, De Lorenzo A, Pantoja MR, Siqueira A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion 99m-technetium-sestamibi SPECT in the elderly. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):137-43.
8. Hendel R, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation*. 2009;119(1):154-86.
9. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):33-40.
10. Georgoulis P, Demakopoulos N, Tzavara C, Giannakou S, Valatassiou V, Tsougas I, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clin Nucl Med*. 2008;33(11):743-7.
11. Rajagopal V, Gurm HS, Brunken RC, Pothier CE, Bhatt DL, Lauer MS. Prediction of death or myocardial infarction by exercise single photon emission computed tomography perfusion scintigraphy in patients who have recent coronary artery stenting. *Am Heart J*. 2005;149(3):534-40.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Andrade LF, Sousa AC, Peclat T, Bartholo C, Pavanelo T; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Andrade LF, Lima RSL; Redação do manuscrito: Andrade LF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima RSL.

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 Larissa Franco de Andrade pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob número de protocolo 1643951. 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.

12. Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, Ussia G, Moshiri S, Tamburino C. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):207-15.
13. Acampa W, Petretta M, Florimonte L, Mattera A, Cuocolo A. Prognostic value of exercise cardiac tomography performed late after percutaneous coronary intervention in symptomatic and symptom-free patients. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):259-63.
14. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser PM, et al; BASKET Investigators. Prognostic value of "routine" cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):615-21.
15. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-603.
16. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ISTS. Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471.
17. Luca SR, Koh M, Qiu FQ, Alter DA, Bagai A, Bhatia RS, et al. Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study. *CMAJ Open.* 2017;5(2):E417-23.
18. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM, Jensen N, Drawz M, Patel MR, et al. Patterns of cardiac stress testing after revascularization in community practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1328-34.
19. Leon MB, Alloco DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents: the interplay between stent-related and natural history-driven events. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(6):504-12.
20. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):766-74.
21. Acampa W, Evangelista L, Petretta M, Liuzzi R, Cuocolo A. Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such events. *Am J Cardiol.* 2007;100(3):436-41.
22. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645-57.
23. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1616-23.



Cintilografia Miocárdica após Revascularização Percutânea em Pacientes Assintomáticos: Futilidade ou tem Utilidade?

Myocardial Perfusion Scintigraphy after Percutaneous Coronary Intervention in Asymptomatic Patients: Useful or Futile?

Gabriel Blacher Grossman^{1,2}

Hospital Moinhos de Vento,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Cardionuclear - Instituto de Cardiologia,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Valor Prognóstico e o uso Clínico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Pacientes Assintomáticos após Intervenção Coronariana Percutânea

A cintilografia miocárdica (CM) é um método não invasivo consagrado na prática clínica para a avaliação de pacientes com suspeita de cardiopatia isquêmica ou com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida.¹ Na avaliação diagnóstica encontra sua principal indicação na investigação de pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC,² sendo difícil dissociar o valor diagnóstico da informação prognóstica obtida com o método. Por meio de critérios de gravidade validados na literatura, como a extensão da isquemia, podemos determinar o risco de o paciente apresentar eventos cardiovasculares no futuro.³ Nos pacientes com DAC estabelecida, a CM pode auxiliar na estratificação de risco para eventos como infarto do miocárdio não fatal e morte cardíaca, bem como na avaliação de sintomas sugestivos de isquemia miocárdica. Embora o valor da quantificação de isquemia tenha sido tema de debate nos últimos anos, é inegável que na prática clínica pode auxiliar na tomada da decisão terapêutica.^{4,5}

A CM pode ser útil na avaliação de pacientes submetidos a procedimento de revascularização cirúrgica ou percutânea, principalmente se o paciente apresentar sintomas. Embora a realização de CM possa ser indicada em pacientes assintomáticos após 2 anos da intervenção coronariana percutânea (ICP) ou após 5 anos do procedimento cirúrgico,⁶ poucos estudos na literatura analisaram o tempo adequado para a realização do estudo funcional em pacientes assintomáticos e a validade da realização do mesmo. A prática cardiológica contradiz frequentemente o que é recomendado, não sendo rara a avaliação de pacientes assintomáticos em um período menor do que é sugerido na literatura.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/cintilografia; Revascularização Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; isquemia miocárdica.

Correspondência: Gabriel Blacher Grossman •

Rua Ramiro Barcelos, 910/201. CEP 90035-001, Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS - Brasil

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

DOI: 10.5935/abc.20180237

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, de Andrade et al.,⁷ avaliaram o valor prognóstico e o uso clínico da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes assintomáticos após ICP.⁷ Os autores realizaram um estudo retrospectivo avaliando 647 pacientes que realizaram CM após ICP. Cinquenta e três por cento dos pacientes apresentaram CM anormal (30% anormais com isquemia e 23% anormais sem isquemia). A taxa anual de óbitos foi superior naqueles com perfusão anormal sem isquemia comparada nos grupos com isquemia e CM normal (3,3% X 2% X 1,2%, $p = 0,021$). A taxa anual de revascularização foi de 10,3% no grupo com isquemia, 3,7% naquelas com CM normal e 3% no grupo com CM anormal sem isquemia. Foram preditores independentes de mortalidade e revascularização, respectivamente, defeito perfusional maior do que 6% e defeito isquêmico maior que 3%. Quarenta e dois por cento dos pacientes realizaram CM menos de 2 anos após o procedimento de ICP e não foram observadas diferenças relevantes em relação aos que realizaram após este período.

A presença de isquemia silenciosa nos pacientes submetidos à ICP não é incomum, e usualmente está relacionada à evolução da DAC em territórios remotos e não nas áreas revascularizadas.^{8,9} O estudo de de Andrade et al.⁷ demonstrou que 30% dos pacientes apresentavam isquemia mesmo não referindo sintomas e que o período de 2 anos não modifica de maneira relevante a informação obtida pela CM. Não existem dados na literatura que demonstrem consistentemente que o diagnóstico de isquemia após ICP modifique desfechos clínicos. O estudo ISCHEMIA foi delineado para determinar qual o valor da quantificação da isquemia por meio de métodos não invasivos e se esta informação apresenta interação com a decisão terapêutica e desfechos clínicos, mas seus resultados ainda não são conhecidos.¹⁰ À luz do conhecimento atual, a presença de isquemia detectada pela CM é sabidamente um marcador de risco cardiovascular e pode auxiliar na tomada de decisão terapêutica. Particularmente em pacientes submetidos à ICP, se a mesma foi realizada de maneira incompleta ou se o paciente não apresentou angina como manifestação de DAC, a realização de CM antes do tempo sugerido na literatura pode ser útil e não fútil. Cabe ao médico assistente considerar se deve esperar o tempo sugerido na literatura para reavaliar o paciente, pois a base teórica para esta conduta não apresenta respaldo consistente.

Referências

1. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606-39.
2. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin PA, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation*. 2009;119(22): e561-87.
3. Bourque JM, Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(12):1305-19.
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
5. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(1):1283-91.
6. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4):380-406.
7. de Andrade LF, Souza AC, Peclat T, Bartholo C, Pavanelo T, Lima RSL. O valor prognóstico e o uso clínico cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes assintomáticos após intervenção coronariana percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(6):784-793
8. Rajagopal V, Gurm HS, Brunken RC, Prothier EE, Bhatt DL, Lauer MS. Prediction of death or myocardial infarction by exercise single photon emission computed tomography perfusion scintigraphy in patients who have recent coronary artery stenting. *Am Heart J*. 2005;149(3):534-40.
9. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser PM, et al; BASKET Investigators. Prognostic value of "routine" cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):615-21.
10. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018; 201:124-35.



Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Association Between Increased Levels of Cystatin C and the Development of Cardiovascular Events or Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

Caroline Fuchs Einwoegerer e Caroline Pereira Domingueti

Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, MG - Brasil

Resumo

Fundamento: A cistatina C tem-se mostrado promissora para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade.

Métodos: A seleção dos artigos foi realizada por meio das bases de dados *Medline/PubMed*, *Web of Science* e *Scielo*. Os critérios de elegibilidade foram estudos observacionais de coorte prospectivos que avaliaram a associação entre níveis séricos elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. Apenas os estudos que avaliaram o desfecho mortalidade, que compararam o quarto com o primeiro quartil de cistatina C e que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox foram incluídos na meta-análise. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

Resultados: Dentre os 647 artigos encontrados, 12 foram incluídos na revisão sistemática e dois na meta-análise. O risco de desenvolvimento dos desfechos adversos foi avaliado por oito estudos por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, seis estudos encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade. A análise de regressão multivariada foi realizada por seis destes estudos, e o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos. O resultado da meta-análise [HR = 2,28 (1,70–3,05), $p < 0,001$] indicou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade nos indivíduos com função renal normal.

Conclusão: Há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):796-807)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Cistatina C; Doença da Artéria Coronariana; Infarto Agudo do Miocárdio; Insuficiência Renal Crônica; Metanálise como Assunto.

Abstract

Background: Cystatin C seems promising for evaluating the risk of cardiovascular events and mortality.

Objective: To evaluate the association between high levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality.

Methods: The articles were selected in the *Medline/PubMed*, *Web of Science*, and *Scielo* databases. The eligibility criteria were prospective cohort observational trials that assessed the association of high serum levels of cystatin C with the development of cardiovascular events or mortality in individuals with normal renal function. Only studies that evaluated the mortality outcome compared the fourth with the first quartile of cystatin C and performed multivariate Cox's proportional hazard regression analysis were included in the meta-analysis. A p value $< 0,05$ was considered significant.

Results: Among the 647 articles found, 12 were included in the systematic review and two in the meta-analysis. The risk of development of adverse outcomes was assessed by eight studies using the hazard ratio. Among them, six studies found an increased risk of cardiovascular events or mortality. The multivariate regression analysis was performed by six studies, and the risk of developing adverse outcomes remained significant after the analysis in four of these studies. The result of the meta-analysis [HR = 2.28 (1.70-3.05), $p < 0.001$] indicated that there is a significant association between high levels of cystatin C and the risk of mortality in individuals with normal renal function.

Conclusion: There is a significant association between high levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality in individuals with normal renal function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):796-807)

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Cystatin C; Coronary Artery Disease; Myocardial Infarction; Renal Insufficiency, Chronic; Meta-Analysis as Topic.

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

Correspondência: Caroline Pereira Domingueti •

Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400. CEP 35501-296, Chanadour, Divinópolis, MG – Brasil

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br, caroldomingueti@yahoo.com.br

Artigo recebido em 02/04/2018, revisado em 25/05/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180171

Introdução

As doenças cardiovasculares consistem na principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 31% de todas as mortes. Em 2015, estima-se que cerca de 17,7 milhões de pessoas tenham morrido em decorrência de doenças cardiovasculares, principalmente doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.¹ Além da elevada mortalidade, as doenças cardiovasculares também estão associadas com elevada morbidade, contribuindo para uma parcela significativa dos gastos públicos com saúde.²

A doença renal crônica é um fator de risco importante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sendo ainda responsável por aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular.³ A cistatina C é um marcador da disfunção renal que se mostrou mais sensível do que a creatinina sérica para avaliação dos estágios iniciais da insuficiência renal.⁴ Ela consiste em um inibidor de cisteína proteases relativamente estável, produzida em todas as células nucleadas a uma taxa constante.⁵

Devido à maior sensibilidade da cistatina C para detecção dos estágios iniciais e mais leves da disfunção renal, a avaliação dos seus níveis séricos tem-se mostrado promissora para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com função renal aparentemente normal. Nos últimos anos, alguns estudos têm demonstrado uma associação entre os níveis séricos de cistatina C e o desenvolvimento de IAM.⁶ Além disso, a cistatina C ainda mostrou-se útil para a estratificação de prognóstico em pacientes com SCA.⁷

Contudo, há divergência entre os resultados dos estudos realizados até o momento sobre a utilidade clínica da cistatina C para avaliação do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com função renal normal.^{3,7,8} Apesar de algumas meta-análises⁹⁻¹² terem sido publicadas sobre o tema, a população dos estudos selecionados nestas não foi constituída apenas por pacientes com função renal normal. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal.

Métodos

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement*.¹³

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada por meio das bases de dados *Medline (PubMed)* e *Web of Science*, utilizando os descritores "cystatin C", "post-gamma-globulin", "post gamma globulin", "neuroendocrine basic polypeptide", "basic polypeptide, neuroendocrine", "cystatin 3", "gamma-trace", "gamma trace", em combinação com os descritores "acute coronary syndrome", "acute coronary syndromes", "coronary syndrome, acute", "coronary syndromes, acute", "syndrome, acute coronary", "syndromes, acute coronary", "myocardial infarction", "infarction, myocardial", "infarctions, myocardial", "myocardial infarctions", "cardiovascular stroke",

"cardiovascular strokes", "stroke, cardiovascular", "strokes, cardiovascular", "heart attack", "heart attacks", "myocardial infarct", "infarct, myocardial", "infarcts, myocardial", "myocardial infarcts", "myocardial ischemia", "ischemia, myocardial", "ischemias, myocardial", "myocardial ischemias", "ischemic heart disease", "heart disease, ischemic", "disease, ischemic heart", "diseases, ischemic heart", "heart diseases, ischemic", "ischemic heart diseases", utilizando-se o conector "AND" entre os termos. O Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizado para definição destes descritores.

A seleção dos artigos também foi realizada por meio da base de dados *Scielo*, utilizando os descritores "cystatin C" com os operadores booleanos "acute coronary syndrome", "coronary disease", "coronary heart disease", "myocardial infarction", "heart attack", "cardiac attack", "myocardial ischemia", "heart disease, ischemic", "ischemia, myocardial", "ischemic heart disease", utilizando-se o conector "AND" entre os termos. O Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi utilizado para definição destes descritores.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA,¹³ e consistem em estudos observacionais de coorte prospectivos, redigidos em inglês, português ou espanhol, que avaliam a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. Não houve restrição de período de publicação dos artigos na pesquisa. Foi utilizada a estratégia PECOS para elaboração da questão de pesquisa, sendo ela:

1. População de interesse: Indivíduos com função renal normal.
2. Exposição: Níveis elevados de cistatina C.
3. Desfecho: Eventos cardiovasculares ou mortalidade.
4. Desenho do estudo: Coorte prospectiva.

Extração de dados dos artigos selecionados

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade: método utilizado para dosagem dos níveis séricos de cistatina C, tamanho do grupo de pacientes, tempo de acompanhamento dos pacientes, faixa etária dos pacientes, critério utilizado para definição da função renal normal, resultado obtido no estudo, desfecho avaliado, população do estudo, classificação dos pacientes e parâmetros incluídos na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox.

Qualidade dos artigos selecionados

O processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foi realizado por dois revisores, utilizando-se o questionário *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*¹⁴ para estudos de coorte, o qual contém as seguintes categorias de avaliação: seleção da coorte; comparabilidade da coorte e desfecho. A qualidade do estudo é indicada com o máximo de nove estrelas, sendo que no máximo uma estrela pode ser atribuída nas categorias seleção e desfecho, e duas estrelas na categoria comparabilidade. Aqueles artigos que atingiram

uma pontuação de cinco a seis estrelas foram considerados como artigos de boa qualidade metodológica e aqueles com sete ou mais estrelas foram considerados artigos de excelente qualidade metodológica.

Meta-Análise

Foram incluídos na meta-análise apenas os estudos que avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa, que compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox. O valor de *hazard ratio* e o intervalo confiança de 95% ajustados pela análise de regressão multivariada foram empregados na meta-análise e o teste I^2 foi utilizado para avaliação da heterogeneidade entre os estudos. Os estudos foram considerados heterogêneos quando $I^2 > 50\%$ e $p < 0,10$. Na presença de homogeneidade, o *hazard ratio* foi calculado utilizando o modelo de efeito fixo. A distribuição dos estudos incluídos na meta-análise foi analisada por meio de *funnel plot*. O programa estatístico *Review Manager* versão 5.3 foi empregado na realização da análise estatística. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

Resultados

Busca na literatura

A busca inicial por meio dos descritores nas bases de dados eletrônicas resultou em um total de 647 artigos. Após a conclusão das etapas de seleção, 12 artigos foram incluídos na revisão sistemática e dois foram incluídos na meta-análise. O fluxograma de seleção dos artigos de acordo com os critérios de elegibilidade está apresentado na Figura 1.

Características e resultados dos artigos selecionados

Os estudos que estavam em conformidade com os critérios de elegibilidade foram publicados entre o ano de 2007 e 2016 e suas características se encontram na Tabela 1.

População

A população dos estudos analisados era constituída por pacientes com risco de eventos cardiovasculares,¹⁵ com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI),^{7,16} doença arterial coronariana (DAC) estável,^{17,18} SCA,¹⁷ pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea,¹⁹ com insuficiência cardíaca congestiva (ICC),^{20,21} com ICC que foram submetidos a angiografia coronária,⁹ com angina estável e IAM,²² com história de IAM que tivesse evidência angiográfica de estenose maior que 50%²³ ou indivíduos idosos saudáveis (idade superior a 65 anos).²⁴

Tamanho amostral, faixa etária e tempo de acompanhamento

O tamanho amostral dos estudos variou de 127 a 4.663 indivíduos, sendo que o número amostral de 25% ($n = 3$)^{8,20,23} dos estudos estava compreendido entre 400 e 1000 indivíduos, 41,67% ($n = 5$)^{7,16,19,21,22} dos estudos obtiveram um número amostral menor que 300 pacientes e 33,33% ($n = 4$)^{15,17,18,24}

possuíam tamanho amostral superior a 1000. A idade média variou de 37 a 87 anos sendo que 41,66% ($n = 5$)^{7,8,16,18,21} dos estudos avaliaram população tanto adulta quanto idosa (acima de 60 anos), 50% ($n = 6$)^{17,19,20,22-24} avaliaram apenas população idosa e um estudo [8,33% ($n = 1$)]¹⁵ analisou apenas população adulta (abaixo de 60 anos). O tempo de acompanhamento dos estudos foi compreendido entre 6 meses e 10 anos, sendo que 25% ($n = 3$)^{7,16,22} acompanharam os pacientes por um período inferior a 15 meses, 41,67% ($n = 5$)^{8,17,19,21,23} acompanharam durante 3 a 6 anos e 33,33% ($n = 4$)^{15,18,20,24} acompanharam por um período superior a 9 anos.

Desfecho

Os principais desfechos avaliados pelos estudos foram morte cardiovascular ($n = 10$; 83,33%),^{7,16-24} insuficiência cardíaca ($n = 6$; 50%)^{7,16,19,21,23,24} e infarto agudo do miocárdio ($n = 6$; 50%)^{7,8,19,22-24} seguidos por acidente vascular encefálico ($n = 4$; 33,33%),^{8,19,23,24} morte por qualquer causa ($n = 3$; 35%)^{8,23,24} e angina instável ($n = 2$; 16,67%).^{19,22} Apenas um estudo (8,33%) avaliou cada um dos seguintes desfechos: morte cerebrovascular,¹⁹ hipertrofia do ventrículo esquerdo,¹⁵ reinfarto do miocárdio,⁷ necessidade de intervenção coronária percutânea²² e de angiografia.²²

Método de dosagem da cistatina C e critério para definição da função renal normal

O método de dosagem da cistatina C e o critério utilizado para definição da função renal normal nos estudos selecionados encontram-se na Tabela 2. Os métodos empregados para dosagem da cistatina C foram imunonefelometria [41,67% ($n = 5$)],^{15-18,23} imunoturbimetria [33,33% ($n = 4$)],^{7,8,19,20} e ensaio imunoenzimático [8,33% ($n = 1$)].²² Dois estudos (16,66%)^{21,24} não relataram o método empregado para dosagem de cistatina C. Os critérios utilizados para definição da função renal normal foram a TFG estimada por meio da equação MDRD acima de 60 mL/min/1,73m² [66,67% ($n = 8$)],^{7,8,16-19,23,24} a TFG estimada pela equação CKD-EPI baseada na cistatina C acima de 60 mL/min/1,73m² e albuminúria normal [8,33% ($n = 1$)]¹⁵ e níveis de creatinina sérica inferiores a 115 $\mu\text{mol/L}$ [8,33% ($n = 1$)].²⁰ Dois estudos (16,67%)^{21,22} não citaram o método de avaliação da função renal.

Classificação dos pacientes e variáveis incluídas na análise de regressão multivariada

O modo como foi realizada a classificação dos pacientes em cada um dos estudos selecionados e as variáveis incluídas na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox são apresentados na Tabela 3, enquanto que os resultados dos estudos são apresentados na Tabela 4. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, cinco (41,66%)^{8,17,18,20,23} classificaram os pacientes de acordo com os quartis de cistatina C; três (25%)^{8,21} classificaram os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais; dois (16,66%)^{19,21} dividiram os pacientes de acordo com a mediana da cistatina C; um estudo (8,33%)¹⁷ classificou os pacientes de acordo com o desenvolvimento ou não de morte cardiovascular; outro estudo (8,33%)¹⁸ comparou os pacientes com doença coronariana em relação ao grupo controle saudável; um estudo

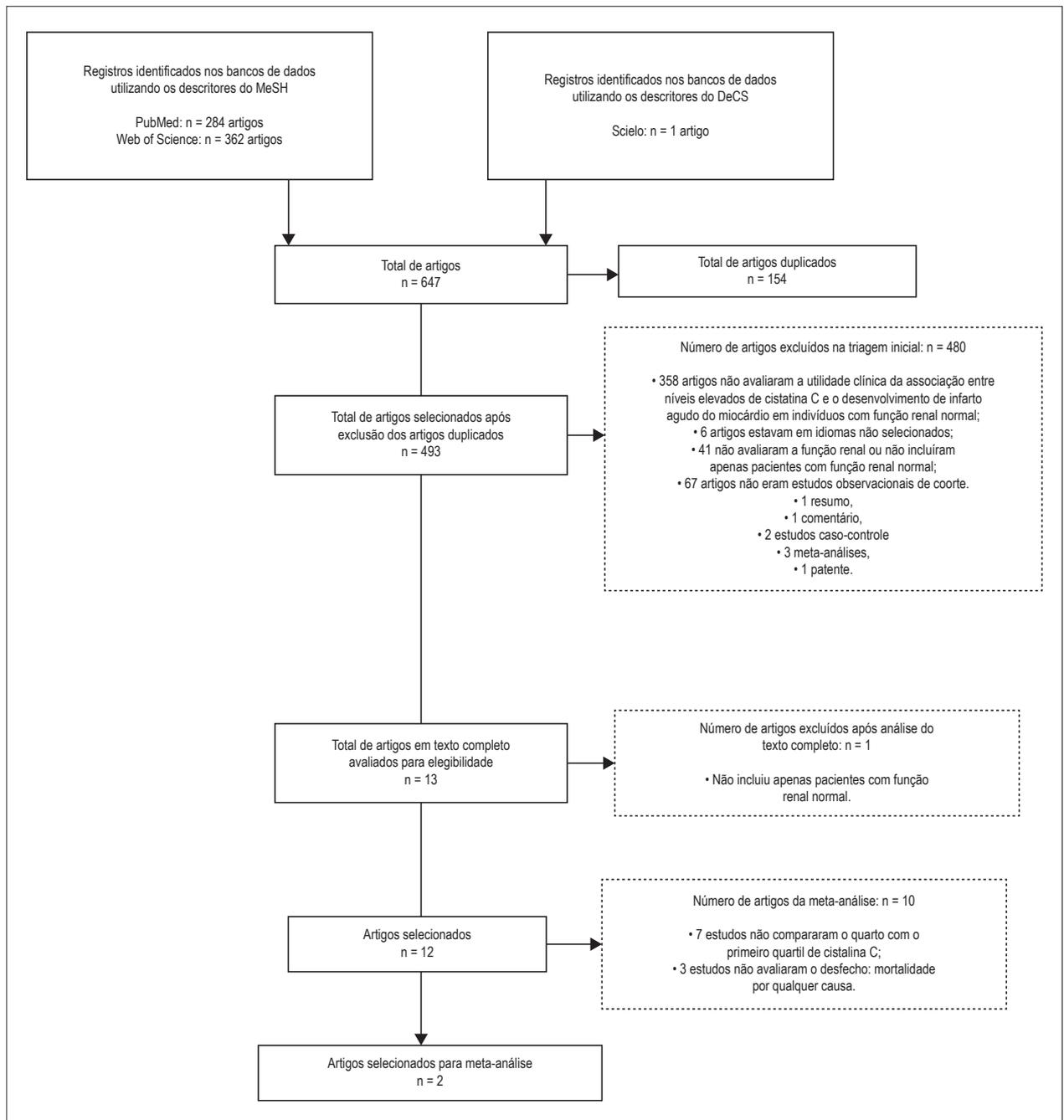


Figura 1 – Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo.

(8,33%)²² classificou os pacientes em quatro grupos: com angina estável, com angina instável, com IAM e grupo controle saudável; outro estudo (8,33%)¹⁵ classificou os pacientes de acordo com a TFG estimada pela equação CKD-EPI baseada na cistatina C: entre 60 e 75 mL/min/1,73 m², entre 76 e 90 mL/min/1,73 m² e acima de 90 mL/min/1,73 m²; outros dois estudos (16,66%)^{7,16} ainda dividiram os pacientes em dois grupos de acordo com níveis de cistatina C acima ou abaixo de 0,95 mg/L e acima e abaixo de 1,2 mg/L; e um estudo²⁴ dividiu-os de acordo com níveis elevados ou reduzidos de cistatina C sem citar o ponto de corte.

Resultados dos estudos

Dentre os estudos incluídos, dois (16,66%)^{16,19} analisaram a diferença entre a proporção de pacientes com níveis elevados de cistatina C que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não,¹⁹ morte cardiovascular¹⁶ e ICC¹⁶ em comparação com a proporção de pacientes com níveis reduzidos de cistatina C que desenvolveram estes eventos e todos eles encontraram uma diferença significativa. Um estudo (8,33%)²⁴ ainda observou que pacientes com níveis elevados de cistatina C apresentaram mais eventos cardiovasculares adversos do que aqueles com níveis reduzidos de cistatina C.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

Autor/Ano	Número de pacientes/ Faixa etária	População estudada	Tempo de acompanhamento dos pacientes	Desfecho avaliado
Sai et al., 2016 ¹⁹	277 / 64	Pacientes submetidos à ICP	5 anos e 3 meses	Morte cardiovascular, morte cerebrovascular, SCA incluindo IAM não fatal e angina instável, AVE não fatal e hospitalização devido ao agravamento da ICC
Bansal et al., 2016 ¹⁵	2410 / 40,2 ± 3,6	Pacientes com risco de eventos cardiovasculares que realizaram ecocardiograma	10 anos	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
Abid et al., 2016 ⁷	127 / 58 ± 11,65	Pacientes com STEMI e NSTEMI	1 ano	Morte cardiovascular, reinfarto do miocárdio, NSTEMI, IC
Woitás et al., 2013 ¹⁸	2356 / 64 ± 10	Pacientes com DAC e indivíduos saudáveis	10 anos	Morte cardiovascular e morte por qualquer causa
Dupont et al., 2012 ⁸	615 / 65 ± 11	Pacientes com ICC que foram submetidos a angiografia coronária	3 anos	Morte por qualquer causa, IAM não fatal e AVE não fatal
Gao et al., 2011 ²¹	13 8/ 65,4 ± 11,0	Pacientes com ICC sistólica crônica ou de início novo	3 anos	Morte cardiovascular, desenvolvimento ou progressão de IC que exigia hospitalização, tratamento por via intravenosa da IC nos primeiros 3 dias após a admissão, transplante cardíaco
Keller et al., 2009 ¹⁷	1827 / 62	Pacientes com DAC estável ou SCA	4 anos	Morte cardiovascular
Ge et al., 2009 ²²	160 / 60	Pacientes com angina estável, instável e IAM e indivíduos saudáveis	6 meses	IAM, morte cardiovascular, angina refratária, ICP e angiografia
Alehagen et al., 2009 ²⁰	464 / 65 a 87	Pacientes com ICC	10 anos	Morte cardiovascular
Acuna et al., 2009 ¹⁶	203/ 66,6 ± 13,16	Pacientes com STEMI e NSTEMI	1 ano e 3 meses	Morte cardiovascular e IC
Koenig et al., 2007 ²⁴	466 3/ ≥ 65	Indivíduos idosos (≥ 65 anos)	9,3 anos	Morte por qualquer causa, morte cardiovascular, IC incidente, AVE e IAM
Ix et al., 2007 ²³	990 / 67	Pacientes com história de IAM, evidência angiográfica de estenose maior que 50% em 1 ou mais vasos coronários, evidência de isquemia induzida por exercício por esteira ou teste nuclear e ou história de revascularização coronária	3 anos e 1 mês	Morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE, morte por qualquer causa e IC

AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NSTEMI: infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST; ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronariana aguda; STEMI: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Método de dosagem da cistatina C e critério utilizado para definição da função renal normal nos estudos selecionados

Autor/Ano	Método de dosagem da cistatina C	Critério utilizado para definição da função renal normal
Sai et al., 2016 ¹⁹	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Bansal et al., 2016 ¹⁵	Imunonefelometria	TFG baseada na cistatina C usando a equação CKD-EPI > 60 mL/min/1,73m ² e albuminúria normal
Abid et al., 2016 ⁷	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Woitás et al., 2013 ¹⁸	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Dupont et al., 2012 ⁸	Imunoturbimetria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Gao et al., 2011 ²¹	NI	NI
Keller et al., 2009 ¹⁷	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Ge et al., 2009 ²²	Ensaio imunoenzimático	NI
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Imunoturbimetria	Creatinina < 115 µmol/L
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Koenig et al., 2007 ²⁴	NI	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²
Ix et al., 2007 ²³	Imunonefelometria	TFG calculada usando a equação MDRD > 60 mL/min/1,73m ²

MDRD: modificação da dieta na doença renal; NI: não informado; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 3 – Classificação dos pacientes e variáveis incluídas na análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox nos estudos selecionados

Autor/Ano	Classificação dos pacientes	Variáveis incluídas na análise de regressão multivariada
Sai et al., 2016 ¹⁹	Pacientes com níveis de cistatina C acima (n = 138) e abaixo (n = 139) da mediana. (Mediana = 0,637)	IMC, hipertensão, HbA1c, HDL, PNB, cistatina C.
Bansal et al., 2016 ¹⁵	TFG entre 60 e 75 mL/min/1,73 m ² (n = 29). TFG entre 76 e 90 mL/min/1,73 m ² (n = 153). TFG entre > 90 mL/min/1,73 m ² (n = 2.228).	Idade, sexo, raça, tabagismo, DM, LDL, HDL, albuminúria, IMC, pressão arterial sistólica.
Abid et al., 2016 ⁷	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais (n = 6) ou não fatais (n = 26) e pacientes não desenvolveram estes eventos. Pacientes com níveis de cistatina C > 1,2 mg/L e < 1,2 mg/L	NA
Woitas et al., 2013 ¹⁸	Pacientes com doença coronariana (n = 2.346) e grupo controle (n = 652). Primeiro quartil < 0,8 mg/L (n = 731). Segundo quartil 0,81 a 0,91 mg/L (n = 769). Terceiro quartil 0,91 a 1,06 mg/L (n = 752). Quarto quartil > 1,07 mg/L (n = 746)	Hipertensão, HDL, LDL, triglicérides, uso de estatina, tabagismo, DM, usPCR, TFG CKD-EPI baseada na creatinina, idade, sexo, IMC
Dupont et al., 2012 ⁸	Quartis de cistatina C.	NA
Gao et al., 2011 ²¹	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (n = 21) e pacientes que não desenvolveram estes eventos (n = 117). Pacientes com níveis de cistatina C acima da mediana e abaixo da mediana (0,9 mg/L).	Sexo masculino, história de hipertensão, creatinina elevada, triglicérides reduzidos, homocisteína elevada, usPCR elevada, cistatina C elevada.
Keller et al., 2009 ¹⁷	Pacientes com morte cardiovascular (n = 66) e pacientes sem morte cardiovascular (n = 1761). Quartis de Cistatina C	Idade, sexo, IMC, tabagismo, DM, hipertensão, taxa LDL/HDL, PCR, PNB.
Ge et al., 2009 ²²	Pacientes com angina estável (n = 34), pacientes com angina instável (n = 56), pacientes com IAM (n = 36) e grupo controle (n = 34). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (n = 26) e pacientes que não desenvolveram estes eventos (n = 22).	NA
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Primeiro quartil: < 1,22 mg/L (n = 109). Segundo quartil: 1,22 a 1,42 mg/L (n = 120). Terceiro quartil: 1,43 a 1,66 mg/L (n = 117). Quarto quartil: > 1,66 mg/L (n = 118)	NA
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L (n = 63) e ≤ 0,95 mg/L (n = 76)	NA
Koenig et al., 2007 ²⁴	Pacientes com níveis elevados (n = 1261) e reduzidos de cistatina C (n = 1347)	NA
Ix et al., 2007 ²³	Primeiro quartil: ≤ 0,91 mg/L (n = 239). Segundo quartil: 0,92 a 1,05 mg/L (n = 248). Terceiro quartil: 1,06 a 1,29 mg/L (n = 262). Quarto quartil: ≥ 1,30 mg/L (n = 241).	Idade, sexo, raça, tabagismo, DM, hipertensão, IAM prévio, tabagismo, HDL, IMC, PCR.

DM: diabetes mellitus; HDL: lipoproteínas de alta densidade; IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; NA: não se aplica; PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular; usPCR: proteína C reativa ultrasensível.

A diferença entre os níveis de cistatina C dos pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais e aqueles que não desenvolveram estes eventos foi avaliada por quatro estudos (33,33%),^{7,17,19,21} e todos encontraram níveis significativamente maiores de cistatina C no grupo de pacientes que desenvolveram os eventos. Um estudo (8,33%)¹⁸ ainda verificou que os níveis de cistatina C dos pacientes com DAC foram maiores do que do grupo controle e outro estudo (8,33%)²² observou que os níveis de cistatina C dos pacientes com IAM foram maiores do que dos pacientes com angina instável, angina estável e grupo controle, e que os níveis de cistatina C dos pacientes com angina instável foram maiores do que daqueles com angina estável e do grupo controle. Outro estudo (8,33%)⁷ verificou uma maior sobrevivência dos pacientes que possuem níveis menores de cistatina C.

O risco de desenvolvimento de desfechos adversos foi avaliado por oito estudos (66,66%)^{15,17-21,23,24} por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, dois estudos (22,22%)^{19,21} encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais nos pacientes com níveis maiores de cistatina C; um estudo (11,11%)¹⁸ observou um maior de risco de morte por qualquer causa e de eventos cardiovasculares não fatais; outro estudo verificou um maior risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa; dois estudos (22,22%)^{17,20} encontraram um maior risco de morte cardiovascular; um estudo (11,11%)²³ verificou um maior risco de morte por qualquer causa, de eventos cardiovasculares e de ICC; e um estudo (11,11%)¹⁵ ainda observou um maior risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Por fim, um estudo²⁴ verificou que

Tabela 4 – Resultados dos estudos selecionados

Autor/Ano	Resultado
Sai et al., 2016 ¹⁹	Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,637 mg/L que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C < 0,637 mg/L [22 (15,9%) x 7 (5,0%), p = 0,0025]. Risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais dos pacientes com níveis de cistatina C > 0,637 mg/L foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C < 0,637 mg/L [HR (univariada) = 1,37 (1,10 - 1,66), p = 0,004; HR (multivariada) = 1,30 (1,01 - 1,63), p = 0,0038].
Bansal et al., 2016 ¹⁵	Risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes com TFG entre 60 e 75 mL/min/1,73m ² do que naqueles com TFG > 90 mL/min/1,73m ² [HR (análise univariada) = 10,12 (5,22 - 15,02), p < 0,001; HR (análise multivariada) = 5,63 (0,90 - 10,36), p = 0,02]. Risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi maior nos pacientes com TFG entre 76 e 90 mL/min/1,73m ² do que naqueles com TFG > 90 mL/min/1,73m ² [HR (análise univariada) = 3,48 (1,29 - 5,68), p = 0,002].
Abid et al., 2016 ⁷	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,19 ± 0,4 mg/L x 1,01 ± 0,35 mg/L, p = 0,01). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,21 ± 0,36 mg/L x 0,96 ± 0,27 mg/L, p = 0,03). Sobrevivência dos pacientes com níveis de cistatina C < 1,2 mg/L foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C > 1,2 mg/L (p < 0,01).
Woitats et al., 2013 ¹⁸	Pacientes com DAC apresentaram níveis maiores de cistatina C do que grupo controle (1,02 ± 0,44 mg/L x 0,92 ± 0,26 mg/L, p = 0,065). Risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 4,82 (3,69 - 6,29), p < 0,001; HR (multivariada) = 2,05 (1,48 - 2,84), p < 0,001]. Risco de morte cardiovascular e morte por qualquer causa dos pacientes do terceiro quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 2,11 (1,58 - 2,81), p < 0,001; HR (multivariada) = 1,20 (0,88 - 1,65), p = 0,243].
Dupont et al., 2012 ⁸	Risco de morte por qualquer causa e de evento cardiovascular não fatal dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil (p = 0,002).
Gao et al., 2011 ²¹	Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (1,63 ± 0,81 mg/L x 0,91 ± 0,27 mg/L, p < 0,001). Risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais foi maior nos pacientes com níveis de cistatina C > 0,9 mg/L do que naqueles com níveis de cistatina C < 0,9 mg/L [HR (univariada) = 3,58 (2,61 - 4,82), p = 0,033; HR (multivariada) = 7,10 (3,36 - 23,75), p = 0,006].
Keller et al., 2009 ¹⁷	Pacientes com morte cardiovascular apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes sem morte cardiovascular [0,94 (0,79 - 1,08 x 0,79 (0,70 - 0,90), p < 0,001]. Risco de morte cardiovascular dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes dos outros quartis [OD (univariada) = 3,87 (2,33-6,42), p < 0,001; OD (multivariada) = 1,86 (0,90-3,81), p = 0,09].
Ge et al., 2009 ²²	Pacientes com IAM e com angina instável apresentaram níveis maiores de cistatina C do que grupo controle (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 1509,99 ± 408,65 ng/mL, p < 0,01 e 2013,83 ± 633,85 ng/mL x 1509,99 ± 408,65 ng/mL, p < 0,05, respectivamente). Pacientes com IAM e com angina instável apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes com angina estável (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 1348,41 ± 369,62 ng/mL, p < 0,01 e 2013,83 ± 633,85 ng/mL x 1348,41 ± 369,62 ng/mL, p < 0,01, respectivamente). Pacientes com IAM apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes com angina instável (2873,55 ± 1148,48 ng/mL x 2013,83 ± 633,85 ng/mL, p < 0,05). Pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais apresentaram níveis maiores de cistatina C do que pacientes que não desenvolveram estes eventos (2356,73 ± 897,64 ng/mL x 1469,51 ± 574,83 ng/mL, p = 0,006).
Alehagen et al., 2009 ²⁰	Risco de morte cardiovascular dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (análise univariada) = 3,61 (1,81 - 7,14)].
Acuna et al., 2009 ¹⁶	Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L que apresentaram morte cardiovascular foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C ≤ 0,95 mg/L [16 (27,1%) x 6 (7,8%), p = 0,01]. Proporção de pacientes com níveis de cistatina C > 0,95 mg/L que desenvolveram IC foi maior do que dos pacientes com níveis de cistatina C ≤ 0,95 mg/L [22 (40,7%) x 6 (7,5%), p = 0,01].
Koenig et al., 2007 ²⁴	Cada aumento de 0,18 mg/L de cistatina C foi associado a um aumento do risco de morte cardiovascular [OD = 1,42 (1,30 -1,54)], morte por qualquer causa [OD = 1,33 (1,25 - 1,40)], IC [OD = 1,28 (1,17 - 1,40)], AVE [OD = 1,22 (1,08 - 1,38)] e IAM [OD = 1,20 (1,06 - 1,36)]. Pacientes com níveis elevados de cistatina C apresentaram mais eventos adversos do que aqueles com níveis reduzidos de cistatina C (p < 0,001).
Ix et al., 2007 ²³	Risco de morte por qualquer causa dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 5,7 (3,1 - 10,5), p < 0,001; HR (multivariada) = 3,6 (1,8 - 7,0), p < 0,001]. Risco de eventos cardiovasculares dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 3,8 (2,1 - 6,9), p < 0,001; HR (multivariada) = 2,0 (1,0 - 3,8), p = 0,04]. Risco de ICC dos pacientes do quarto quartil foi maior do que dos pacientes do primeiro quartil [HR (univariada) = 6,1 (2,5 - 14,5), p = 0,001; HR (multivariada) = 2,6 (1,0 - 6,9), p = 0,05].

AVE: acidente vascular encefálico; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do Miocárdio; TFG: taxa de filtração glomerular; HR: Hazard Ratio.

cada aumento de 0,18 mg/L de cistatina C foi associado a um aumento do risco de morte cardiovascular, morte por qualquer causa, IC, Acidente vascular encefálico (AVE) e IAM. A análise de regressão multivariada foi realizada

por seis (50%)^{15,17-19,21,23} destes estudos, sendo que o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos avaliados permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos.^{18,19,21,23}

Qualidade metodológica

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão é mostrado na Tabela 5, sendo que a descrição detalhada dos critérios utilizados para a distribuição das estrelas é apresentada na legenda. Após a análise da qualidade, foi verificado que um estudo (8,33%)²² apresenta boa qualidade metodológica e 11 estudos (91,66%) possuem excelente qualidade metodológica.

Meta-análise

Apenas dois estudos avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa, compararam o quarto quartil de cistatina C com o primeiro quartil e realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox e, portanto, foram incluídos na meta-análise, cujo resultado se encontra na Figura 2. Foi observada presença de homogeneidade entre os estudos ($I^2 = 53,423$ e $p = 0,14$) e, portanto, o modelo de efeito fixo foi utilizado para o cálculo do *hazard ratio*. O resultado da meta-análise [HR = 2,28 (1,70 – 3,05), $p < 0,001$] indica que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa nos indivíduos com função renal normal. Foi observada uma distribuição simétrica dos artigos incluídos na meta-análise no *funnel plot*, indicando que não há viés de publicação.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos

cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal por meio de uma revisão sistemática da literatura científica e meta-análise.

A diferença entre a proporção de pacientes com níveis elevados de cistatina C que desenvolveram eventos cardiovasculares ou mortalidade em comparação com a proporção de pacientes com níveis reduzidos de cistatina C que desenvolveram estes eventos foi avaliada por dois estudos e ambos encontraram uma diferença significativa. A diferença entre os níveis de cistatina C dos pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não fatais e aqueles que não desenvolveram estes eventos foi avaliada por quatro estudos (33,3%) e todos encontraram níveis significativamente maiores de cistatina C no grupo de pacientes que desenvolveram os eventos. O risco de desenvolvimento de desfechos adversos foi avaliado por oito estudos (66,6%) por meio do cálculo do *hazard ratio*. Dentre estes, seis estudos encontraram um maior risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade. A análise de regressão multivariada foi realizada por seis (50,0%) destes estudos, sendo que o risco de desenvolvimento dos desfechos adversos permaneceu significativo após realização desta análise em quatro destes estudos.

A meta-análise ainda demonstrou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa. Dessa forma, os resultados apresentados pelos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise indicam que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina sérica.

Tabela 5 – Avaliação da qualidade dos estudos, segundo Newcastle-Ottawa Scale

Autor/Ano	Seleção 1	2	3	4	Comparabilidade 5	Desfechos 6	7	8	Total de pontos
Sai et al., 2016 ¹⁹	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Bansal et al., 2016 ¹⁵	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Abid et al., 2016 ⁷	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Woitak et al., 2013 ¹⁸	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Dupont et al., 2012 ⁸	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Gao et al., 2011 ²¹	*	*	-	-	**	*	*	*	7
Keller et al., 2009 ¹⁷	*	*	*	-	**	*	*	*	8
Ge et al., 2009 ²²	*	*	-	-	*	*	-	*	5
Alehagen et al., 2009 ²⁰	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Acuna et al., 2009 ¹⁶	*	*	*	-	*	*	*	*	7
Koenig et al., 2007 ²⁴	*	*	-	*	*	*	*	*	7
Ix et al., 2007 ²³	*	*	*	-	**	*	*	*	9

1- Representatividade da coorte exposta: todos os estudos receberam uma estrela, pois a coorte exposta foi um pouco representativa da média na comunidade; 2- Seleção da coorte não exposta: todos os estudos receberam uma estrela, pois a coorte não exposta foi obtida na mesma comunidade da coorte exposta; 3- Determinação da exposição: somente os estudos que dosaram a cistatina C utilizando os métodos de imunonefelometria ou imunoturbidimetria receberam uma estrela; 4- Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo: estudos em que os pacientes não apresentavam nenhuma doença cardiovascular no início do estudo receberam uma estrela; 5- Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise: estudos que realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox e que definiram a função renal normal como TFG > 60 mL/min/1,73m² receberam 2 estrelas. Os estudos que apenas definiram a função renal normal como TFG > 60 mL/min/1,73m², mas que não realizaram análise de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox receberam 1 estrela; 6- Determinação do desfecho: todos os estudos receberam uma estrela, pois a avaliação do desfecho foi realizada pelos médicos de modo independente; 7- Período de acompanhamento suficiente para ocorrência do(s) desfecho(s): os estudos em que os pacientes foram acompanhados por pelo menos seis meses receberam uma estrela e os estudos em que os pacientes foram acompanhados por menos de seis meses não receberam estrela; 8- Adequação do período de acompanhamento da coorte: os estudos em que pelo menos 90% dos pacientes foram acompanhados até o final ou que não comentaram se houve perda significativa de pacientes durante o acompanhamento dos mesmos receberam uma estrela.

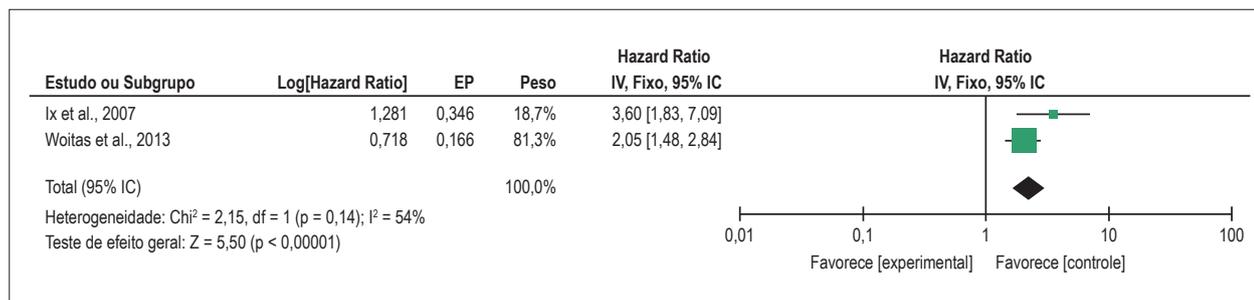


Figura 2 – Meta-análise dos estudos que avaliaram a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa por meio da comparação entre o quarto e o primeiro quartis de cistatina C.

Um possível mecanismo para a associação entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares está relacionado ao processo aterogênico. O desenvolvimento de lesões no endotélio das artérias resulta no acúmulo de colesterol na parede das mesmas e no desenvolvimento da placa aterosclerótica.²⁵ Tem sido sugerido que catepsinas lisossomais, cuja produção é estimulada por citocinas inflamatórias, podem contribuir para a degradação da placa aterosclerótica. Como a cistatina C é capaz de inibir as catepsinas lisossomais, é possível sugerir que níveis elevados de cistatina C podem contribuir para a não degradação da placa aterosclerótica, resultando em aumento do risco de eventos cardiovasculares.^{26,27}

Outro possível mecanismo está relacionado ao fato de que a cistatina C apresenta uma maior sensibilidade para a detecção dos estágios iniciais da disfunção renal do que a creatinina sérica ou a TFG baseada na creatinina.^{28,29} Vários autores já demonstraram que a disfunção renal está associada com um aumento do risco de eventos cardiovasculares.^{30,31} Assim, é possível sugerir que pacientes que possuem função renal normal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina ou da creatinina sérica, mas que possuem níveis elevados de cistatina C, podem apresentar disfunção renal em um estágio mais precoce, o que poderia estar associado a um maior risco de eventos cardiovasculares.

Apesar da cistatina C consistir em um marcador mais sensível para a detecção dos estágios iniciais da DRC do que a creatinina, principalmente em grupos de risco para DRC, tais como pacientes com diabetes mellitus e transplantados renais, ela possui algumas limitações.^{32,33} Doses elevadas de glicocorticoides e hipertireoidismo podem resultar em aumento dos níveis séricos de cistatina C, enquanto que o hipotireoidismo pode resultar em diminuição.³⁴ Alguns fatores, tais como idade, sexo masculino, peso corporal, tabagismo, proteína C reativa, câncer, processos inflamatórios e terapia com esteroides também podem influenciar os níveis séricos de cistatina C, limitando a sua avaliação na prática clínica.³⁵

O peso e o volume renal diminuem gradativamente entre as idades de 30 a 90 anos, resultando em um declínio natural da função renal com o aumento da idade.³⁶ Dessa forma, pacientes idosos apresentam uma menor TFG, o que pode estar associado a maiores níveis de cistatina C e a um maior risco de eventos cardiovasculares.²⁸ Como a maioria dos estudos que realizaram a análise de regressão multivariada

[66,66% (n = 4)]^{15,17,18,23} incluíram a idade nesta análise, e mesmo assim encontraram uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o desenvolvimento dos desfechos adversos, é possível concluir que esta associação independe da idade. Cabe ressaltar que os dois estudos^{20,25} que foram incluídos na meta-análise estão compreendidos entre estes estudos que incluíram a idade na análise de regressão multivariada, indicando que a associação entre níveis elevados de cistatina C e a mortalidade por qualquer causa observada na meta-análise é independente da idade.

Todos os estudos selecionados descreveram a função renal dos pacientes como sendo normal. A TFG estimada, calculada pela fórmula MDRD, superior a 60 mL/min/1,73 m², foi utilizada como critério de função renal normal por 66,67% dos estudos e 8,33% utilizaram como critério níveis séricos de creatinina inferiores a 115 μmol/L. A TFG estimada consiste em um melhor marcador para avaliação da função renal do que a creatinina sérica, já que esta sofre interferência da massa muscular, sexo, idade, prática de atividade física e dieta. Além disso, ao contrário da TFG, a creatinina sérica não é capaz de detectar precocemente a presença de doença renal crônica, pois seus níveis aumentam somente quando a doença renal já está em estágio avançado.³¹ A inclusão de indivíduos com TFG estimada superior a 60 mL/min/1,73 m² pela maioria dos estudos, inclusive os estudos incluídos na meta-análise, reforça que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade independe da função renal do paciente avaliada por meio da TFG estimada baseada na creatinina, a qual consiste em um marcador que apresenta boa sensibilidade para a detecção da disfunção renal nos estágios iniciais.

A imunonefelometria e a imunoturbidimetria foram os métodos mais utilizados pelos estudos [75% (n = 9)] para a dosagem laboratorial da cistatina C, sendo inclusive utilizados pelos estudos incluídos na meta-análise. Estes métodos apresentam boa precisão, especificidade, tempo hábil para resultado e quantidade mínima de amostra necessária, consistindo nos métodos de escolha para dosagem da cistatina C.^{37,38} Portanto, o emprego destes métodos pela maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática traz uma maior confiabilidade aos resultados.

O tamanho amostral dos estudos variou de 127 a 4.663 indivíduos, sendo que em sua maioria o tamanho amostral foi superior a 400 indivíduos [58,33%

(n = 7)].^{8,15,17,18,20,23,24} O estudo⁷ que obteve o menor tamanho amostral ainda incluiu mais de 100 indivíduos, o que pode ser considerado um número significativo se o acompanhamento for realizado por tempo adequado.³⁹ Cabe ressaltar que este estudo encontrou diferença significativa entre os pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais ou não e aqueles que não desenvolveram estes eventos.

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações, como a população estudada, que variou amplamente entre os estudos. Apenas um estudo²⁴ incluiu indivíduos idosos saudáveis, enquanto que a população dos demais estudos era constituída por pacientes com risco de eventos cardiovasculares,¹⁵ com STEMI e NSTEMI,^{7,16} DAC estável,^{17,18} SCA,¹⁷ pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea,¹⁹ com ICC,^{20,21} com ICC que foram submetidos a angiografia coronária,⁸ com angina estável e IAM,²² e com história de IAM que tivesse evidência angiográfica de estenose maior que 50%.²³ Essa variação pode ocasionar viés nos resultados, uma vez que o comprometimento cardiovascular variou entre as populações no início dos estudos, o que pode influenciar nos níveis de cistatina C, já que pacientes com ICC ou IAM poderiam apresentar maiores níveis de cistatina C no início do estudo do que pacientes que apenas apresentam risco de eventos cardiovasculares.²³ Como a maioria dos estudos avaliou uma população com risco de eventos cardiovasculares ou que já possui algum grau de comprometimento cardiovascular, é possível sugerir que a cistatina C consiste em um marcador interessante para avaliação do risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade nestes grupos populacionais, podendo complementar os marcadores atualmente disponíveis.

Além da variação da população do estudo, o tempo de acompanhamento, classificação dos pacientes e os desfechos também variaram amplamente entre os estudos. O tempo de acompanhamento variou de seis meses a dez anos, sendo que três estudos (25%)^{7,16,22} acompanharam os pacientes por um período inferior a 15 meses e quatro estudos (33,33%)^{15,18,20,24} acompanharam por um período superior a nove anos. Prevaleceu entre os estudos o acompanhamento durante três a seis anos [41,67% (n = 5)].^{8,17,19,21,23} O tempo de acompanhamento deve ser adequado para o desfecho que se pretende observar, devendo ser maior para a detecção de mortalidade do que de eventos cardiovasculares. O estudo²² com menor tempo de acompanhamento (seis meses) encontrou níveis maiores de cistatina C dentre os pacientes que desenvolveram eventos cardiovasculares fatais e não fatais em comparação com os pacientes que não desenvolveram estes desfechos, indicando que mesmo este menor tempo de acompanhamento foi suficiente para a detecção de ambos os desfechos e para a observação de uma associação significativa com os níveis de cistatina C. Ambos os estudos incluídos na meta-análise avaliaram o desfecho mortalidade por qualquer causa. Um deles acompanhou os pacientes por três anos e o outro por dez anos, sendo estes tempos adequados para a avaliação do desfecho.

A classificação dos pacientes para realização da análise estatística também variou bastante entre os estudos. Apenas cinco estudos (41,66%),^{8,17,18,20,23} inclusive os estudos incluídos na meta-análise, classificaram os pacientes de acordo com os quartis de cistatina C, a qual consiste na melhor classificação para se estabelecer um ponto de corte acima do qual o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou mortalidade seria maior.

Apesar dessas limitações do estudo, dentre os artigos selecionados nessa revisão sistemática, 11 possuem excelente qualidade metodológica e apenas um possui boa qualidade.

Conclusão

A revisão sistemática demonstrou que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade em indivíduos com função renal normal. A meta-análise corroborou este resultado, demonstrando que há uma associação significativa entre níveis elevados de cistatina C e o risco de mortalidade por qualquer causa. Como os indivíduos incluídos nos estudos apresentavam função renal normal, é possível concluir que a associação entre níveis elevados de cistatina C e o risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade independe da presença de disfunção renal avaliada por meio da TFG baseada na creatinina sérica. Portanto, a cistatina C é em um marcador bastante interessante para avaliação do risco de eventos cardiovasculares ou mortalidade, especialmente em populações com risco de eventos cardiovasculares ou que já possuem algum grau de comprometimento cardiovascular, podendo complementar os marcadores atualmente disponíveis.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Einwoegerer CF, Domingueti CP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Domingueti CP.

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. Organização Pan Americana de Saúde. (OPAS-OMS). [Internet]. [Acesso em 2018 abr 10]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4):S1-10.
3. Bi M, Huang Z, Li P, Cheng C, Huang Y, Chen W. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20540-7.
4. Wang M, Zhang L, Yue R, You G, Zeng R. Significance of cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Med Sci Monit.* 2016;22:2956-61.
5. Lameire N, Vanholder R, Biesen WV, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: an update. *Crit Care.* 2016;20(1):209.
6. Bongartz LG, Cramer MJ, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension.* 2004;43(4):e14.
7. Abid L, Charfeddine S, Kammoun S, Turki M, Ayedi F. Cystatin C: a prognostic marker after myocardial infarction in patients without chronic kidney disease. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28(3):144-51.
8. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circ Heart failure.* 2012;5(5):602-9.
9. Li R, Hao P, Chen Y, Zhang Y. Association of cystatin C level and cardiovascular prognosis for patients with preexisting coronary heart disease: a meta-analysis. *Chin Sci Bulletin.* 2014;59(5-6):539-45.
10. Bi M, Huang Z, Li P, Cheng C, Huang Y, Chen W. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):20540-7.
11. Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):675-83.
12. Luo J, Wang LP, Hu HF, Zhang L, Li YL, Ai LM, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23;450:39-45.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analysis [Internet]. [Access in 2017 Sep 1]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Bansal N, Lin F, Vittinghoff E, Peralta C, Lima J, Kramer H, et al. Estimated GFR and subsequent higher left ventricular mass in young and middle-aged adults with normal kidney function: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):227-34.
16. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-9.
17. Keller T, Martina CM, Lubos E, Nicaud V, Wild SP, Rupprecht HJ, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2009;30(3):314-20.
18. Woitas RP, Kleber ME, Meinitzer A, Grammer TB, Silbernagel G, Pilz Stefan, et al. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):541-8.
19. Sai E, Shimada K, Miyauchi K, Masaki Y, Kojima T, Miyazaki T, et al. Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart Vessels.* 2016;31(5):694-701.
20. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):354-60.
21. Gao C, Zhong L, Gao Y, Li X, Zhang M, Wei S. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):565-71.
22. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009;32(11):644-8.
23. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(2):173-9.
24. Koenig W. Is elevated cystatin C a predictor of cardiovascular risk in elderly people without chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(2):76-7.
25. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 12ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 870-1.
26. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1359-66.
27. Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2004;91(1):86-9.
28. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration evaluation employing serum cystatin C measurement. *J Bras Nefrol.* 2013;35(1):48-56.
29. Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. [Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evaluation?] *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):261-7.
30. Moura RS. Cistatina C em pacientes com hipertensão arterial essencial: Avaliação da função renal e correlação com fatores de risco cardiovascular [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2010.
31. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *RBAC.* 2017;49(1):26-35.
32. Pucci L, Triscorna S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007;53(3):480-8.
33. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24 h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000;46(8 Pt 1):1206-7.

34. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38(1):1-8.
35. Macissac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):61-7.
36. Abreu PF, Sesso RC, Ramos LR. Aspectos renais no idoso. *J Bras Nefrol.* 1998;20(2):158-65.
37. Neri LA, Mendes ME, Neto ED, Sumita NM, Medeiros FS. Determinação de cistatina C como marcador de função renal. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(6):443-53.
38. Soares JL, Rosa DD, Leite VR, Pasqualotto AC. Métodos diagnósticos: consulta rápida. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
39. Marotti J, Galhardo AP, Furuyama RJ, Pigozzo MN, Campos TN, Laganá DC. Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra. *Rev Odont Univ Cid São Paulo.* 2008;20(2):186-94.



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

Cistatina C como um Candidato a Biomarcador de Desfechos Cardiovasculares: Bem Perto, mas Longe Demais da Realidade

Cystatin C as a Candidate Biomarker of Cardiovascular Outcomes: Too Near, but too Far from Reality

Luiz Sérgio F. de Carvalho,^{1,2} Thiago Quinaglia AC Silva,¹ Otávio Rizzi Coelho-Filho¹

Disciplina de Cardiologia - Departamento de Medicina Interna - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),¹ Campinas, SP - Brasil
Escola Superior de Ciências da Saúde,² Brasília, DF - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Associação entre Níveis Elevados de Cistatina C e o Desenvolvimento de Eventos Cardiovasculares ou Mortalidade: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise

Embora o desenvolvimento de novos fatores de risco para avaliação de risco cardiovascular seja necessário para melhorar a estratificação de risco, comprovar seu valor clínico além dos fatores de risco tradicionais é um desafio rotineiro.¹⁻³ Além de toda a pesquisa inovadora e direta de biomarcadores publicada nas últimas décadas, apenas muito poucos marcadores de risco cardiovascular mostraram significância clínica.^{4,5} Entre muitos deles, a cistatina C surgiu há alguns anos como candidata para melhorar a estratificação do risco cardiovascular.

No *Cardiovascular Health Study* (CHS),⁶ um estudo de base comunitária e longitudinal com mais de 4.600 idosos, a cistatina C mostrou prever desfechos cardiovasculares. Em comparação com o quintil mais baixo, o quintil mais alto de cistatina C foi associado a um risco significativamente aumentado de morte devido a causas cardiovasculares (razão de risco [RR] 2,27 [1,73-2,97]), infarto do miocárdio (HR 1,48 [1,08-2,02]) e AVC (HR 1,47 [1,09 a 1,96]) após ajuste multivariado. No entanto, a cistatina C é tipicamente conhecida como um marcador da função renal, sendo grosseiramente correlacionada com a taxa de filtração glomerular nos estágios iniciais das doenças renais.^{7,8} Razoavelmente, como a função glomerular é um forte marcador substituto de doença cardiovascular, ela sugere uma associação óbvia entre a cistatina C e os desfechos cardiovasculares. Um mecanismo para evitar o impacto desse viés inexorável foi estudar apenas indivíduos com função renal normal. No entanto, estudos adicionais mostraram magnitudes inconsistentes de efeito entre a cistatina C e desfechos cardiovasculares.

Nesse contexto, Einwoegerer e Domingueti,⁹ nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia investigaram o papel dos níveis plasmáticos de cistatina C no risco de mortalidade por todas as causas e outros desfechos mais brandos, agrupando estudos de indivíduos com função renal normal. Infelizmente, apenas dois estudos compararam quartis de cistatina C com

análise de regressão multivariada, fornecendo assim um tamanho de amostra que não está muito longe do estudo original *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC).¹⁰ A metanálise sugeriu uma associação robusta entre altos níveis de cistatina C e o risco de mortalidade por todas as causas em indivíduos com função renal normal (RR 2,28 [1,70 - 3,05], $p < 0,001$). A heterogeneidade entre os estudos foi substancial ($I^2 > 50\%$) e nenhuma análise de sensibilidade foi fornecida. Além das limitações críticas em dados de meta-análise, os autores também forneceram elementos substanciais em uma revisão sistemática de estudos sobre o mesmo tema.

Embora um primeiro passo para um biomarcador candidato seja mostrar forte associação com um desfecho clínico, isso não é suficiente para provar sua utilidade clínica complementar além dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, obesidade e estenose aórtica. Um próximo passo fundamental é mostrar se a cistatina C poderia melhorar a previsão de risco de desfechos cardiovasculares em modelos de curvas da Característica de Operação do Receptor (ROC), índice de reclassificação líquida (NRI) e índice de discriminação integrado (IDI) em comparação com ou adicionado ao Risco Framingham para doenças cardiovasculares, escore de risco de ASCVD ou qualquer escore/mecanismo de risco cardiovascular validado.^{11,12}

Além do potencial elo mecanístico entre a cistatina C e a doença aterosclerótica, é improvável que essa associação seja causal. Utilizando uma abordagem de randomização mendeliana, que leva em consideração tanto a associação genética com cistatina C como a DCV para triangular o efeito causal, e combinando um conjunto de coortes de mais de 250.000 indivíduos com 63.000 casos de eventos cardiovasculares do *Consórcio de Randomização Mendeliana da Cistatina C*, nenhuma associação pode ser encontrada.¹³ Esse achado não sugere de maneira alguma que devemos abandonar o uso da cistatina C para fins de estratificação de risco em doenças renais, mas há duas mensagens principais nele: (i) alerta contra a perseguição de estratégias terapêuticas que visam reduzir os níveis plasmáticos de cistatina C; (ii) também indica uma baixa probabilidade de associação entre a cistatina C como marcador cardiovascular substituto sobre os fatores de risco clássicos. No entanto, a última palavra a favor ou contra o uso de cistatina C na prática clínica para estratificação de risco cardiovascular de indivíduos com função renal normal deve ser baseada em estudos que avaliem os efeitos prejudiciais desse marcador nos escores de risco/motores estabelecidos.

Palavras-chave

Doenças cardiovasculares; Cistatina C; Biomarcadores; Aterosclerose; Taxa de Filtração Glomerular.

Correspondência: Otavio Rizzi Coelho-Filho •

Disciplina de Cardiologia - Departamento de Medicina Interna - Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz". CEP 13083-888, Campinas, SP - Brasil
Email: orcfilho@unicamp.br ou tavicocoelho@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180226

Referências

1. Bots ML, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Engström G, et al. Common carotid intima-media thickness measurements do not improve cardiovascular risk prediction in individuals with elevated blood pressure: the USE-IMT collaboration. *Hypertension* 2014; 63(6):1173-81.
2. Possner M, Liga R, Gaisl T, Vontobel J, Clerc OF, Mikulicic F, et al. Quantification of epicardial and intrathoracic fat volume does not provide an added prognostic value as an adjunct to coronary artery calcium score and myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(8):885-91.
3. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2446-53.
4. Mahabadi AA, Mohlenkamp S, Lehmann N, Kälsch H, Dykun I, Pundt N, et al; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):143-53.
5. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2012;33(10):1190-200.
6. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2049-60.
7. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
8. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Pawlak K, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol*. 2008;127(2):290-1.
9. Einwoegerer CF, Domingueti CP. Association between increased levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(6):796-807.
10. Woitas RP, Kleber ME, Meinitzer A, Grammer TB, Silbernagel G, Pilz S, et al. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):541-8.
11. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-5.
12. 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.
13. van der Laan SW, Fall T, Soumare A, Teumer A, Sedaghat S, Baumert J, et al. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian Randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):934-45.



Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise

Statin Treatments And Dosages In Children With Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analysis

Graciane Radaelli,¹ Grasielle Sausen,¹ Claudia Ciceri Cesa,¹ Francisco de Souza Santos,² Vera Lucia Portal,¹ Jeruza Lavanholi Neyeloff,¹ Lucia Campos Pellanda¹

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamentos: Crianças com hipercolesterolemia familiar podem desenvolver dano endotelial precoce, aumentando o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. As estatinas tiveram sua eficácia em diminuir níveis de colesterol LDL e eventos cardiovasculares em adultos comprovada. O efeito das estatinas na população pediátrica não está claramente demonstrado.

Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura para avaliar os efeitos e a segurança de diferentes estatinas e suas dosagens nos níveis de colesterol total em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar.

Métodos: Artigos publicados desde o início até fevereiro de 2016 foram pesquisados nas bases PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS. Dois revisores independentes avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Realizamos meta-análise com efeitos aleatórios e variância inversa. Análises de subgrupos foram realizadas.

Resultados: Dez ensaios envolvendo 1.543 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Em nosso estudo, as análises demonstraram reduções nos níveis de colesterol, de acordo com a intensidade das doses de estatina (alta, intermediária e baixa): (-104,61 mg/dl, -67,60 mg/dl, -56,96 mg/dl) e no nível de lipoproteínas de baixa densidade: [-105,03 mg/dl (IC95% -115.76, -94.30), I2 19.2%], [-67.85 mg/dl (IC95% -83.36, -52.35), I2 99.8%], [-58.97 mg/dl (IC95% -67.83, -50.11), I2 93,8%]. A duração da terapia com estatina variou de 8 a 104 semanas, impedindo conclusões sobre os efeitos a longo prazo.

Conclusão: O tratamento com estatinas é eficiente na redução de lipídios em crianças com hipercolesterolemia familiar. É necessário realizar ensaios controlados randomizados de longo prazo para estabelecer a segurança do uso de estatinas a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):810-821)

Palavras-chave: Estatinas; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Hipercolesterolemia II/genética; Crianças; Meta-análise.

Abstract

Background: Children with familial hypercholesterolemia may develop early endothelial damage leading to a high risk for the development of cardiovascular disease (CVD). Statins have been shown to be effective in lowering LDL cholesterol levels and cardiovascular events in adults. The effect of statin treatment in the pediatric population is not clearly demonstrated.

Objective: To systematically review the literature to evaluate the effects of different statins and dosages in total cholesterol levels in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. We also aimed to evaluate statin safety in this group.

Methods: PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO and LILACS databases, were searched for articles published from inception until February 2016. Two independent reviewers performed the quality assessment of the included studies. We performed a meta-analysis with random effects and inverse variance, and subgroup analyses were performed.

Results: Ten trials involving a total of 1543 patients met the inclusion criteria. Our study showed reductions in cholesterol levels according to the intensity of statin doses (high, intermediate and low): (-104.61 mg/dl, -67.60 mg/dl, -56.96 mg/dl) and in the low-density lipoprotein cholesterol level: [-105.03 mg/dl (95% CI -115.76, -94.30), I2 19.2%], [-67.85 mg/dl (95% CI -83.36, -52.35), I2 99.8%], [-58.97 mg/dl (95% CI -67.83, -50.11), I2 93.8%]. The duration of statin therapy in the studies ranged from 8 to 104 weeks, precluding conclusions about long-term effects.

Conclusion: Statin treatment is efficient in lowering lipids in children with FH. There is need of large, long-term and randomized controlled trials to establish the long-term safety of statins. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):810-821)

Keywords: Statins; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hypercholesterolemia Type II/genetic; Children; Meta-Analysis

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

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

Av. Princesa Isabel, 370, 3º andar. CEP 99620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: pellanda.pesquisa@gmail.com, metodologia.up@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 15/05/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180180

Introdução

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença genética autossômica dominante. Sua prevalência mundial é 1 pessoa afetada em 250 com a forma heterozigótica (HFHe) da HF.¹ É caracterizada por níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), devido à capacidade hepática reduzida de remover o colesterol LDL da circulação sanguínea,² o que pode resultar em desenvolvimento precoce de aterosclerose.³ Além disso, crianças com HF apresentam danos na função endotelial e aumento da espessura médio-intimal (EMI),⁴ indicando aterogênese precoce.

Os inibidores da hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase ou estatinas diminuem a morbidade e mortalidade coronariana em adultos com alto risco. Sua eficácia na diminuição dos níveis de colesterol LDL e eventos cardiovasculares em adultos foi comprovada.⁵ As estatinas são uma das drogas mais prescritas no mundo⁶ para adultos e, em doses usuais, são natadamente seguras.

O consenso entre especialistas é o tratamento medicamentoso para crianças com mais de 10 anos com nível de colesterol LDL ≥ 5 mmol/L (190 mg/dl), que permanecem elevados apesar das medidas dietéticas durante 8 semanas a 2 anos com idade entre 8 e 18 anos. Considera-se também o tratamento quando o colesterol LDL ≥ 4 mmol/L (160 mg/dl) e na presença de dois ou mais fatores de risco cardiovascular ou história familiar de doença cardiovascular (DCV).^{2,7}

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA⁸ aprovou o uso de algumas estatinas, tais como sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e lovastatina em pacientes pediátricos e adolescentes. Pravastatina é aprovada a partir dos 8 anos de idade, enquanto outras são aprovadas a partir dos 10 anos. A FDA⁸ recomenda estatinas para crianças com HF, dislipidemia primária ou genética. O tratamento para reduzir os níveis de colesterol em pacientes pediátricos é baseado em evidências envolvendo apenas adultos.⁹ O efeito conhecido das estatinas na população pediátrica limita-se a ensaios clínicos randomizados (ECRs) de curta duração.^{10,11}

Logo, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura para avaliar os efeitos de diferentes estatinas e dosagens nos níveis plasmáticos elevados de colesterol total (CT), colesterol LDL e apolipoproteína B (APOB) e diminuição do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) em crianças e adolescentes com HF. Objetivamos também avaliar a segurança das estatinas neste grupo.

Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática com base na *Cochrane Collaboration and Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*, a declaração PRISMA.¹²

Critério de elegibilidade

Os estudos incluíram ECRs conduzidos com crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de idade, submetidos a terapia com estatinas para hipercolesterolemia familiar. O uso de estatinas em qualquer dose, por pelo menos oito semanas foi considerado "intervenção". Nosso protocolo avaliou o aumento dos níveis plasmáticos de CT, colesterol LDL e APOB e diminuição do

colesterol HDL, além de buscar evidências sobre a eficácia, segurança e efeitos das estatinas. Os ECRs eram incluídos quando preenchiam os critérios de inclusão e tinham pelo menos um desfecho primário ou secundário. Estudos sem informações sobre a magnitude do efeito da intervenção nos grupos controle ou experimental foram excluídos. Caso um estudo apresentasse várias publicações (ou subestudos), apenas o mais recente era incluído. As demais publicações foram usadas para suplementar informações.

Fontes de informação

O protocolo de revisão foi registrado no Registro Internacional de Revisões Sistemáticas Prospectivas (PROSPERO), sob número CRD42015029350. A busca foi feita em sete bases de dados online: PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Biblioteca Cochrane, SciELO e LILACS e compreendeu seu início até fevereiro de 2016, tendo sido composta por verbetes relacionados aos seguintes termos: "child", "adolescents", "cholesterol", "hypercholesterolemia", "statins", "dyslipidemia", "inhibitor hydroxymethylglutaril-CoA reductase". Não houve restrição de idioma e foi adotada uma estratégia de alta sensibilidade para a busca de ensaios clínicos randomizados.¹³ Para identificar outros estudos primários, os autores pesquisaram e verificaram listas de referências presentes em revisões sistemáticas e meta-análises publicadas anteriormente. As estratégias detalhadas para o PubMed estão no Apêndice I e, para os demais bancos de dados, estão disponíveis mediante solicitação.

Seleção de estudos e coleta de dados

Dois investigadores (G.R. e G.S.), em dupla e de forma independente, avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca. Os resumos com informações suficientes para os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação do texto integral. Na segunda fase, os mesmos revisores avaliaram independentemente o texto completo desses artigos e fizeram sua seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso e, caso não houvesse resolução, um terceiro revisor (L.C.P.) deu um parecer. Esses dois revisores (G.R. e G.S.) fizeram a coleta de dados de forma independente quanto às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados, usando formulários padronizados. A ferramenta CONSORT foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica (validação interna e externa) dos ensaios clínicos incluídos. Os resultados buscados nesta meta-análise foram: TC (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), APOB (mg/dl).

Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluiu geração de sequência adequada, ocultação de alocação adequada, cegamento do investigador, dos participantes e avaliadores de resultados, análise de intenção de tratamento e descrição de perdas e exclusões. Os estudos precisavam descrever claramente uma geração de sequências adequada para atender a esses critérios. A descrição de como a lista de alocação foi ocultada pode incluir termos como "central", "web-base" ou "telephone randomization" ou geração de computadores.

A análise da intenção de tratamento considerou a confirmação de que o número de participantes randomizados e o número analisado eram idênticos, exceto pacientes com acompanhamento perdido ou que se abstiveram do consentimento para participar do estudo. Dois revisores avaliaram, independentemente, a qualidade e, para cada critério, os estudos foram classificados como adequados, não adequados ou incertos/não relatados.

Síntese de dados e análise estatística

Todas as análises foram feitas no Software RStudio.¹⁴ Para resultados contínuos, se a unidade de medida permaneceu consistente ao longo dos ensaios, os resultados eram apresentados como diferença de média ponderada com intervalos de confiança 95% (IC95%). Os cálculos foram realizados pelo método de efeitos aleatórios e o método estatístico utilizado foi o de variância inversa. A significância estatística definida para as análises foi $p < 0,05$. A heterogeneidade estatística dos efeitos do tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e o teste de inconsistência I.² Além disso, foi feita análise de sensibilidade dos ECRs para avaliar as diferenças na abordagem de intervenção (grupo intervenção *versus* placebo). Nos estudos em que a terapia com estatinas comparou três braços diferentes de tratamento (grupo intervenção) e o placebo (grupo controle), realizaremos a média ponderada e dividiremos o número total de pacientes pela distribuição do grupo controle.¹⁵

Resultados

Descrição dos estudos

Inicialmente, identificamos 16.793 citações potencialmente relevantes em bancos de dados eletrônicos. Quinze ECRs foram incluídos na síntese de estudos qualitativos e 10 ECRs^{10,11,16-23} foram selecionados para a análise quantitativa. Estudos não elegíveis para a análise quantitativa não traziam dados sobre os níveis de colesterol²⁴⁻²⁷ de forma que pudéssemos extraí-los do artigo, e um estudo²⁸ não tinha grupo controle. A Figura 1 mostra o resumo da busca de evidências e seleção de artigos para esta revisão. Os estudos selecionados englobavam 1.543 assuntos e todos eram revisões por pares.

Participantes

A Tabela 1 resume as características dos participantes e estudos selecionados. O número de participantes nos estudos variou de 54 a 248. Ao todo, 934 indivíduos receberam terapia com estatina e 609 receberam placebo. A idade também variou de 8 a 18 anos, e os estudos avaliaram diferentes tipos de estatinas por um período de 8 a 104 semanas.

Risco de viés nos estudos selecionados

Alocação

Geração de sequência

A geração da sequência de alocação foi adequada em dois estudos, pois foi gerada por computador.^{10,18} Os dez estudos

restantes foram descritos como randomizados, mas nenhum outro detalhe do processo foi dado (Tabela 2).

Ocultação de alocação

Nenhum dos estudos descreveu como a sequência de alocação foi ocultada dos investigadores, dos avaliadores de resultados ou dos participantes (Tabela 2).

Cegamento

Todos os estudos foram descritos como duplo-cego, indicando que os participantes do estudo e dos procedimentos de tratamento estavam cegos para o tratamento (Tabela 2).

Dados de resultados incompletos

Dos estudos incluídos, 90% relatavam análises de intenção de tratamento e 80% descreviam perdas de acompanhamento e exclusões.

Efeitos das intervenções

Estatinas versus placebo

Todos os estudos incluídos descrevem terapia com estatinas: atorvastatina,¹⁶ lovastatina,^{10,21} pravastatina,^{17,18,19} rosuvastatina,²⁰ sinvastatina^{11,22} e pitavastatina.²³ A dosagem e a duração do tratamento com estatinas variaram (Tabela 1). As análises detalhadas estão nos Apêndices II, III, IV, e V.

Mudança no colesterol total

Dez dos estudos incluídos avaliaram o efeito da terapia com estatina nos níveis de CT.^{10,11,16-23} Análise de subgrupo foi realizada de acordo com a dose de estatina, classificada de acordo com o efeito esperado na redução do colesterol LDL:²⁹ $\leq 30\%$ baixa; 30 a 40%, intermediária e $\geq 40\%$, alta. Nesta análise, todos os subgrupos mantiveram reduções significativas nos níveis de colesterol (-104,61 mg/dl, -67,60 mg/dl, -56,96 mg/dl) e a heterogeneidade intragrupos foi menor (18%, 99,7%, 95,4%). Essa análise explicou 99,4% da heterogeneidade original encontrada na principal (Figura 2).

Change in LDL-cholesterol level

Mudança no nível de colesterol LDL

Dez estudos incluídos avaliaram o efeito da terapia com estatinas no nível de colesterol LDL.^{10,11,16-23} Todas as análises de subgrupos demonstraram redução significativa neste nível: [-105,03 mg/dl (IC95% -115,76, -94,30), I² 19,2%], [-67,85 mg/dl (IC95% -83,36, -52,35), I² 99,8%], [-58,97 mg/dl (IC95% -7,83, -50,11), I² 93,8%], (Figura 3).

Discussão

Analisamos quantitativamente dez ensaios randomizados controlados por placebo em crianças com HF. Estudos mostraram uma redução clinicamente significativa nos níveis de colesterol LDL em crianças tratadas com estatina quando comparadas

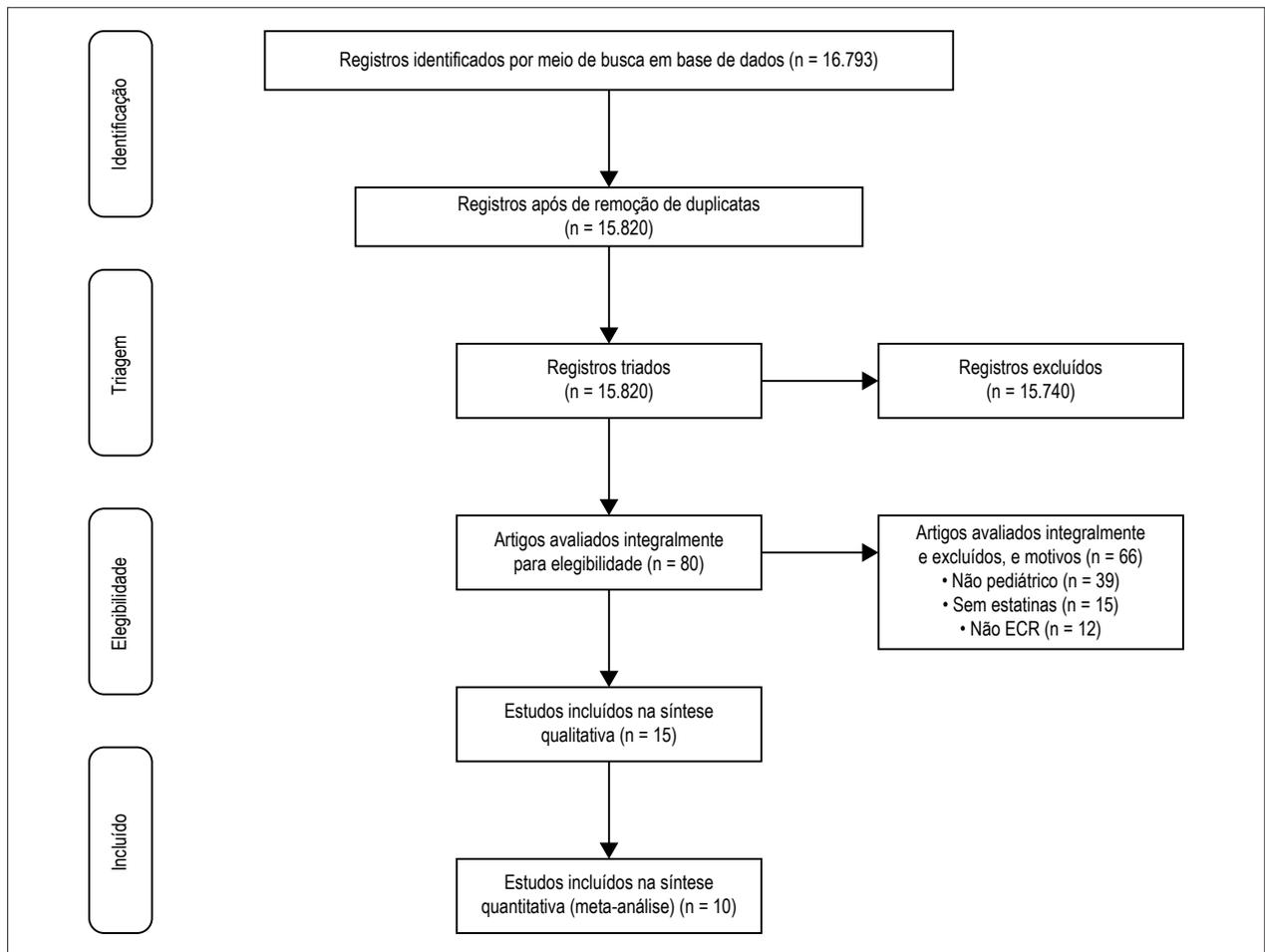


Figura 1 – Resumo da busca por evidências e seleção de estudos.

às tratadas com placebo. Além disso, as estatinas aumentaram ligeiramente o colesterol HDL. A redução nos níveis de colesterol LDL variou entre os estudos, provavelmente devido a diferentes tipos de estatinas e dosagens, e, possivelmente, a diferentes configurações de HFHe.

Em nossa meta-análise, foram combinados os resultados de todos os estudos com estatinas. Todas as estatinas incluídas apresentam um mecanismo de ação comum, ou seja, inibição da hidróxi-metil-glutaril-Coa. Todas mostraram efeitos benéficos de redução dos níveis lipídicos e tinham sido aprovadas para uso em pacientes adultos com dislipidemia.

Comparando alguns resultados: no estudo com lovastatina que avaliou eficácia e segurança em crianças, com foco na população feminina, o grupo lovastatina teve redução nos níveis de colesterol LDL de 23% para 27%, contra um aumento de 5% no grupo placebo ($p < 0,001$), 17% a 22% de CT e 20% a 23% de APOB.¹⁰ Em outro estudo com pacientes jovens do sexo masculino,²¹ com duração de 24 semanas, a lovastatina reduziu significativamente os níveis de colesterol LDL em todas as dosagens em comparação ao placebo (17%, 24%, 27% com dosagem de 10, 20 e 40 mg/dia, respectivamente; $p < 0,001$). O tratamento adicional com a dose de lovastatina a 40 mg/dia (de 24 a 48 semanas) reduziu o colesterol LDL em 25% em relação ao placebo ($p < 0,001$).

Em um estudo com a pravastatina, o desfecho primário de eficácia avaliado foi o EMI, com diferença significativa entre pravastatina e placebo ($p = 0,02$).¹⁸ Além disso, a pravastatina reduziu os níveis de colesterol LDL (-24,1%) em relação ao placebo (+0,3%) com $p < 0,001$. Os autores sugerem que os achados de EMI e a eficácia do tratamento com pravastatina neste estudo devem ser limitados a crianças com HF.

Os resultados de eficácia deste estudo foram semelhantes a outros. Ao final de 48 semanas, os pacientes tratados com sinvastatina apresentaram reduções estatisticamente significativas nos níveis de colesterol LDL (-41%), CT (31%), APOB (-34%), colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (-21%) e triglicérides (TG) (-9%).¹¹ No estudo com a atorvastatina versus placebo, houve redução média de colesterol LDL (40%), CT (32%), TG (12%) e APOB (34%) no grupo atorvastatina comparado ao grupo placebo ($p < 0,001$). O aumento nos níveis de colesterol HDL (2,8%) também foi estatisticamente significativo.¹⁶ No estudo que comparou rosuvastatina e placebo, as alterações nos níveis de colesterol LDL, CT e APOB foram estatisticamente significativas para todas as doses (5 mg, 10 mg, 20 mg) ($p < 0,001$).¹⁹

A maioria dos estudos incluídos nesta meta-análise se concentrou no efeito das estatinas sobre o LDL. Pelos resultados

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

Estudo, ano	Pacientes randomizados (n)	Faixa etária dos participantes	Grupo Intervenção	Grupo controle	Duração da intervenção	Significância estatística	Resultados avaliados
Kripscheer et al., ¹⁷ 1996	54/18	8-16 anos	Pravastatina: (1) 5 mg/dia, (2) 10 mg/dia, and (3) 20 mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	CT, C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, Lp(a), C-VLDL, ALT, AST, hormônios
Stein et al., ²¹ 1999	67/65	10-17 anos	Lovastatina 10 mg/dia por 8 semanas; 20 mg/d por 8 semanas, 40 mg/dia	Placebo	48 semanas	p < 0,05	C-LDL, TGs, CT, C-HDL, apo A-I, apo A-II, apo B, Lp(a), volume testicular, ALT, AST, hormônios, crescimento e desenvolvimento
de Jongh et al., ¹¹ 2002	106/69	10-17 anos	Sinvastatina 10 mg/dia por 8 semanas; 20 mg/dia por 8 semanas; 40 mg/dia	Placebo	48 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, C-VLDL, PCRas, ALT, AST, hormônios
McCordle et al., ¹⁶ , 2003	140/47	10-17 anos	Atorvastatina 10 mg/dia; 20 mg/dia se LDL \geq 3.4 na semana 4	Placebo	26 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, ALT, AST, hormônios
Wiegman et al., ¹⁸ 2004	106/108	8-18 anos	Pravastatina 20 mg/dia se <14 anos; 40 mg/dia se \geq 14 anos	Placebo	104 semanas	p < 0,05	C-LDL, TGs, CT, C-HDL, Lp(a), EMI da carótida, crescimento, maturação, nível hormonal, enzimas do fígado e músculos
Clauss et al., ¹⁰ 2005	35/19	10-17 anos	Lovastatina 20 mg/dia por 4 semanas; 40 mg/dia	Placebo	24 semanas	p \leq 0,05	C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apo B, Lp(a), C-VLDL, ALT, AST, hormônios
Rodenburg et al., ¹⁹ 2006	90/88	8-8 anos	Pravastatina 20 mg/dia se <14 anos; 40 mg/dia se \geq 14 anos	Placebo	104 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo B, Lp(a), C-VLDL, carotid EMI, proteína C-reativa, marcadores LDLox, complexos imunes
Van der Graaf et al., ²² 2008	126/122	10-17 anos	Simvastatina: (1) 10 mg/dia, 20 mg/dia, ou 40 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia ou placebo por 6 semanas; Sinvastatina: (2) 40 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia ou placebo por 27 semanas; open-label: (3) sinvastatina 10 mg/dia ou 20 mg/dia mais ezetimibe 10 mg/dia por 20 semanas;	Placebo	53 semanas	p < 0,05	C-LDL, CT, TGs, C-HDL, apo B
Avis et al., ²⁰ 2010	131/46	10-17 anos	Rosuvastatina: 5 mg/dia, 10 mg/dia, 20mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	ALT, AST, CK, HFE, urina, CT, C-LDL, TGs, C-HDL, apo A-I, apoB
Braamskamp et al., ²⁷ 2013	79/27	6-17 anos	Pinvastatina: 1 mg/dia, 2 mg/dia, 4 mg/dia	Placebo	12 semanas	p < 0,05	CT, C-LDL, C-HDL, TGs, apo A-I, apoB

PCRas: proteína c-reativa de alta sensibilidade, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, CK: creatina fosfoquinase, apo B: apolipoproteína B, apo A-I: apolipoproteína A-I, apo A-II: apolipoproteína A-II, DHEAS: cortisol e sulfato de desidroepiandrosterona, HFE: hormônio foliculo estimulante, LH: lutropina, EMI: espessura íntima-média carotídea, CT: creatina quinase, TFG: taxa de filtração glomerular, sPLA2: fosfolipase secretora A2, TGs: triglicérides, VLDL-C: lipoproteína de muito baixa densidade - colesterol, C-LDL: colesterol de lipoproteína de baixa densidade, CT: colesterol total, C-HDL: lipoproteínas de alta densidade - colesterol, Lp(a) : lipoproteína, Lp-PLA2: fosfolipase A2 associada à lipoproteína, marcadores de LDL-ox: lipoproteína oxidada de baixa densidade.

Tabela 2 – Risco de viés dos estudos selecionados

Estudo, ano	Geração de sequência adequada	Alocação sigilosa ^a	Investigação cega	Participante cego	Avaliadores de resultados cegos	Análise de intenção de tratamento ^b	Descrição de perdas e exclusões
Kripscheer et al., ¹⁷ 1996	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Não
Stein et al., ²¹ 1999	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
de Jongh et al., ¹¹ 2002	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
McCrindle et al., ¹⁶ 2003	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Wiegman et al., ¹⁸ 2004	Sim	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não	Sim
Clauss et al., ¹⁰ 2005	Sim	Adequado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Rodenburg et al., ¹⁹ 2006	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Não
Van der Graaf et al., ²² 2008	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Avis et al., ²⁰ 2010	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim
Braamskamp et al., ²⁷ 2015	Não reportado	Incerto	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sim	Sim

^a Alocação sigilosa: Adequado (método de randomização que não permite que cuidadores ou investigadores interfiram ou identifiquem antes da randomização; Incerto (randomização declarada, mas nenhuma informação adicional fornecida);^b Análise de intenção de tratamento: a intenção de tratamento e a integralidade do acompanhamento são avaliadas pelos resultados disponíveis no final do estudo. Sim (especificado pelos autores e confirmado por nossa análise), Não (especificado ou não especificado pelos autores, mas nenhuma evidência de intenção de tratamento confirmada por nossa análise).

em crianças com FH, as estatinas são eficazes na redução dos níveis de colesterol LDL e CT. A eficácia da redução dos níveis de colesterol LDL e CT com o tratamento com estatinas foi consistente em todos os ECRs analisados. Os efeitos das estatinas sobre outros níveis de lipídios, como colesterol HDL e TG, não são tão consistentes; por isso, os resultados não são extrapolados para toda a população pediátrica. Pacientes sem FH devem focar em mudanças de estilo de vida antes de depender de uma droga que melhore seus níveis de colesterol.

Os estudos incluídos tinham elementos essenciais que determinam a qualidade dos estudos e que são importantes para gerar evidências. Estudos controlados randomizados na população pediátrica não são tão comuns quanto em adultos. No entanto, não existe uma metodologia reconhecida que avalie a qualidade dos estudos com crianças. Por isso usamos o formato de ensaio clínico para a população adulta.

O perfil de eventos adversos de um agente farmacológico é uma importante preocupação na população pediátrica. Assim, em geral, os dados sugerem que o risco de eventos adversos em crianças tratadas com estatinas é semelhante ao de adultos tratados com estatina, pelo menos a curto prazo. Alguns estudos avaliaram o efeito da terapia com estatina sobre os resultados clínicos, estado hormonal, medidas bioquímicas de crescimento, nutrição e toxicidade hepática ou renal. Para a maioria destes parâmetros, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e placebo. Não há relatos de eventos adversos graves. A elevação das transaminases hepáticas e a creatinofosfoquinase, que são particularmente preocupantes em adultos, não diferiram entre os grupos estudados.

As diretrizes atuais para a HF recomendam tratamento farmacológico em indivíduos acometidos com idade entre 8 a 10 anos e, em crianças mais jovens, apenas com elevação extrema do colesterol LDL e fatores de risco associados, havendo risco de DAC prematura.³⁰⁻³³ As estatinas podem ser consideradas tratamento de primeira linha em crianças com HFHe e aumento de LDL após mudanças na dieta e estilo de vida. A resposta ao tratamento com estatinas deve ser avaliada 1 a 3 meses após o início da terapia e, depois periodicamente, de acordo com as diretrizes.³⁴ Crianças tratadas com estatinas também devem ser monitoradas com frequência para eventos adversos (por exemplo, transaminases hepáticas, creatina quinase, enzimas hepáticas), e as estatinas são contraindicadas durante a gravidez.³⁴ Há também a necessidade de mais estudos para avaliar a segurança para os pacientes pediátricos ao longo de suas vidas. Os resultados para o crescimento e desenvolvimento sexual devem ser considerados em crianças menores de 10 anos. Estudos futuros devem procurar incluir pacientes pediátricos com formas secundárias de dislipidemia e começar a examinar terapia combinada em crianças.

No entanto, encontramos algumas limitações nesses estudos. Uma delas é a duração da terapia com estatinas, que variou de 8 a 104 semanas, enquanto na prática clínica os pacientes com HF são submetidos a tratamento com estatina pelo resto de suas vidas, uma vez iniciado.³⁵ Outra limitação foi terem sido conduzidos apenas com crianças com HF, não tendo sido incluídas crianças com dislipidemia secundária.³⁵ Também não incluíram informações sobre altas doses de estatinas, como as usadas em adultos. Além disso, não há dados de eficácia a longo prazo disponíveis, permanecendo desconhecidos.

Artigo Original

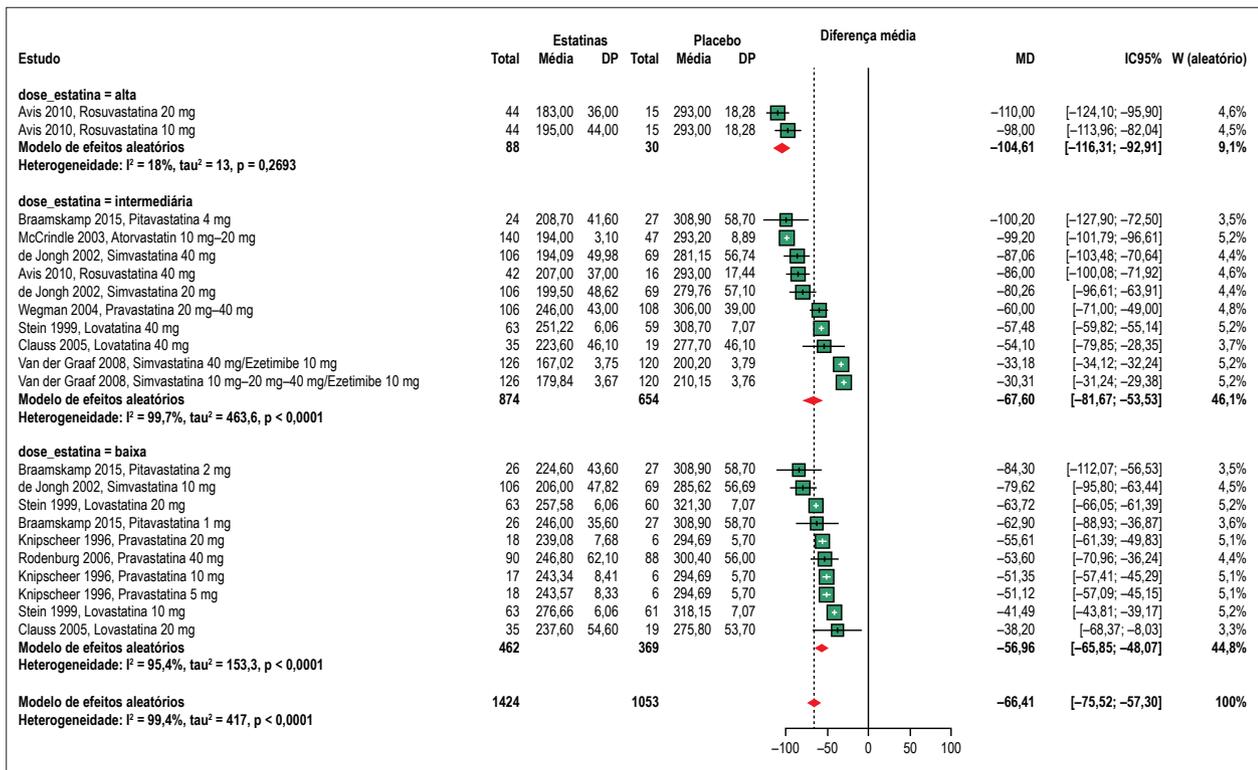


Figura 2 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas (dose alta, intermediária e baixa) nos níveis de colesterol total.

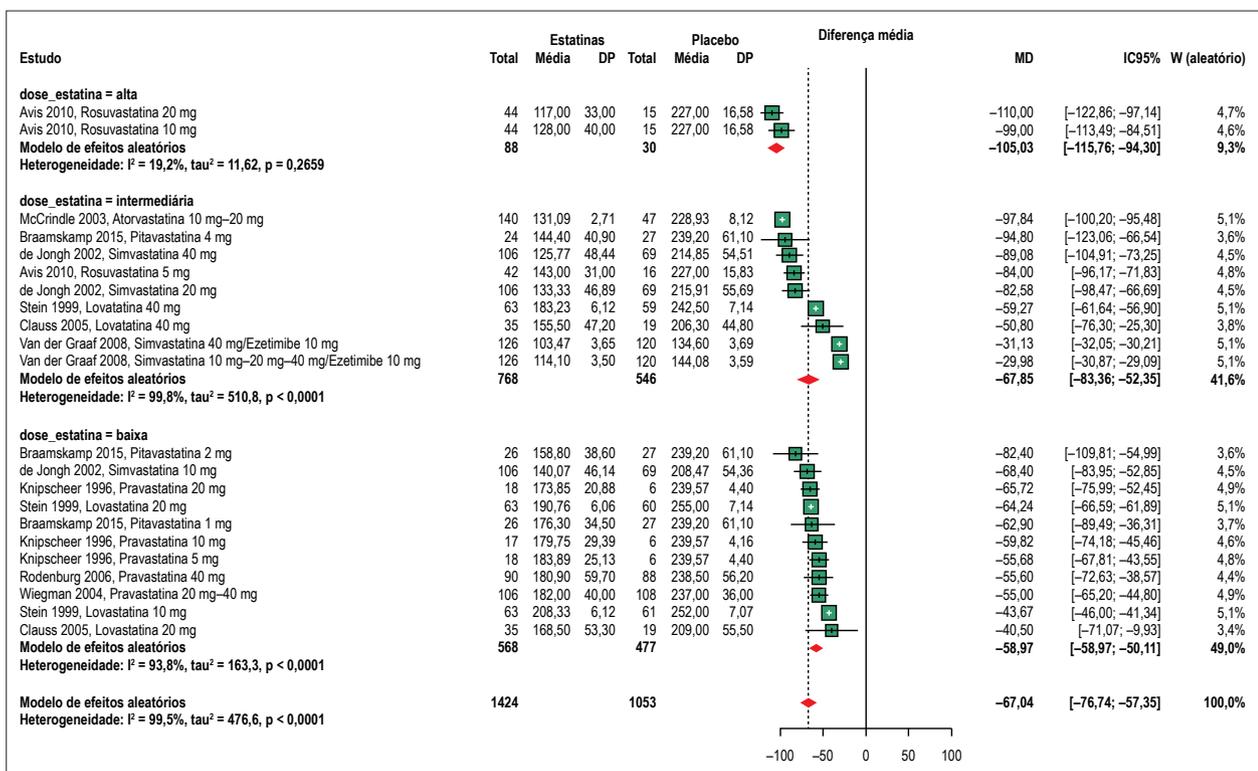


Figura 3 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas (dose alta, intermediária e baixa) nos níveis de colesterol LDL.

Braamskamp et al.,³⁶ publicaram o primeiro estudo que avaliou as concentrações hormonais de indivíduos com HF antes do início do tratamento com estatinas e 10 anos depois, em comparação a seus irmãos não afetados, o que minimiza a variação genética e ambiental entre os grupos. De acordo com os resultados, as concentrações hormonais em pacientes com HF estão entre os valores de referência na comparação com irmãos não afetados.

Conclusão

Com base nas evidências disponíveis nesta meta-análise, as estatinas reduziram significativamente o colesterol LDL em crianças com HFHe. No entanto, não há dados sobre resultados de eficácia e segurança a longo prazo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Radaelli G, Pellanda LC; Obtenção de dados: Radaelli G, Sausen G; Análise e interpretação dos dados: Radaelli G, Cesa CC, Pellanda LC; Análise estatística: Radaelli G, Cesa CC; Redação

do manuscrito: Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Portal VL, Neyeloff JL, 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

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Graciane Radaelli pelo Programa de Pós Graduação - Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC).

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Bouhairie, VE, Goldberg A C. Familial hypercholesterolemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):169-79.
2. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diemen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39(5):867-71.
3. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
5. Celmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
7. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics* 2007;119(2):370-80.
8. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128:S213-56.
9. Federal Drug Authority. 2016 [access Feb. 2016]. Available from: <http://www.fda.gov>
10. O'Gorman CS, O'Neill M, Conwell L. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;7:1-14.
11. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116(3):682-8.
12. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: Rationale, design and baseline characteristics. *Clin Drug Invest*. 2002;22(8):533-40.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8:336-41.
14. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):150-3.
15. Verzani, John. Getting Started with RStudio. California: O'Reilly Media; 2011.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
17. McCrindle BW, Ose L, Marias DA. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):74-80.
18. den Ende A, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996;39(5):867-71.
19. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
20. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Miller ER, Ridker PM, Witztum JL, et al. Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1803-10.
21. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
22. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(2):137-44.

23. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagné C, Shi G, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421-9.
24. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al. "Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk." *J Pediatr*. 2015;167(2):338-43.
25. Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*. 2005;112(20):3168-73.
26. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116(6):664-8.
27. Ryu SK, Hutten BA, Vissers MN, Wiegman A, Kastelein JJ, Tsimikas S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Clin Lipidol* 2011;5(1):50-6.
28. Braamskamp MJ, Tsimikas S, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin therapy and secretory phospholipase A(2) in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013;229(2):404-7.
29. Lambert M, Lupien PJ, Gagné C, Lévy E, Blauchman S, Langlois S, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Pediatrics*. 1996;97(5):619-28.
30. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7404):1423.
31. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):148-72.
32. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S30-7.
33. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7(7):CD006401.
34. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Bealouye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
35. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
36. Braamskamp MJ, Kusters DM, Wiegman A, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):427-32.

Apêndice I

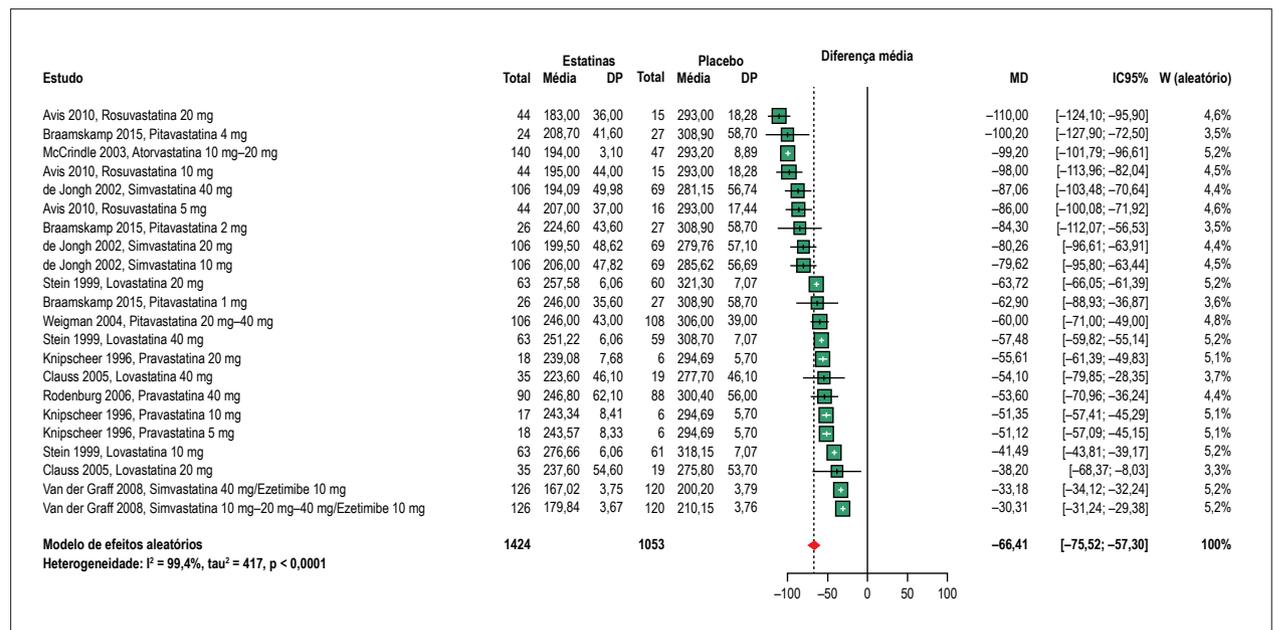
Estratégia de busca no PubMed

- #1. Search (Child OR Adolescent)
 #2. Search (Hypercholesterolemia OR Statin OR Dyslipidemias OR Cholesterol OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase inhibitors)
 #3. Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation [mh] OR double-

blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin quare"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative studies[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR olunter*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])

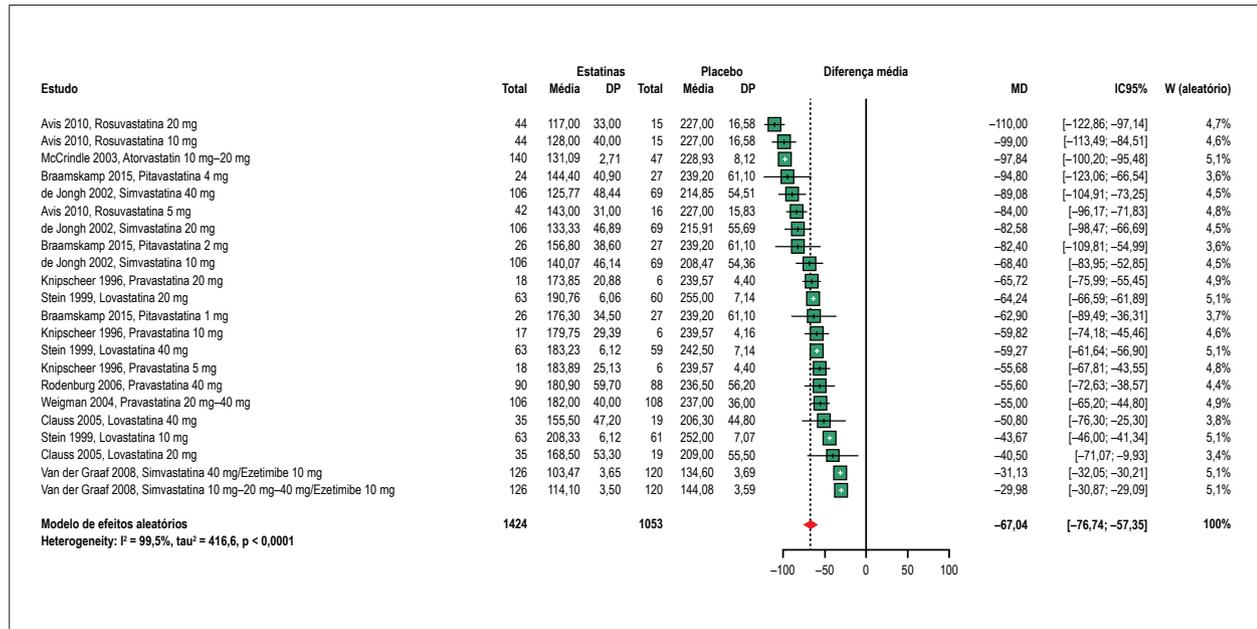
- #4. Search (#1 AND #2 AND #3)

Apêndice II



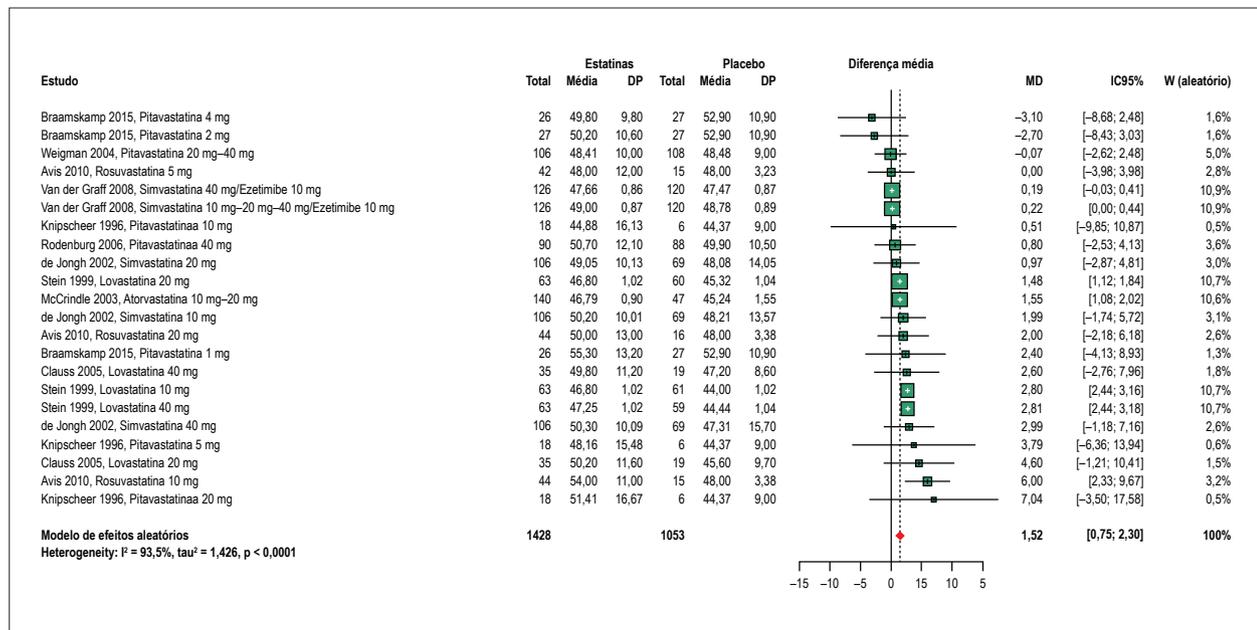
Apêndice 2 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol total.

Apêndice III



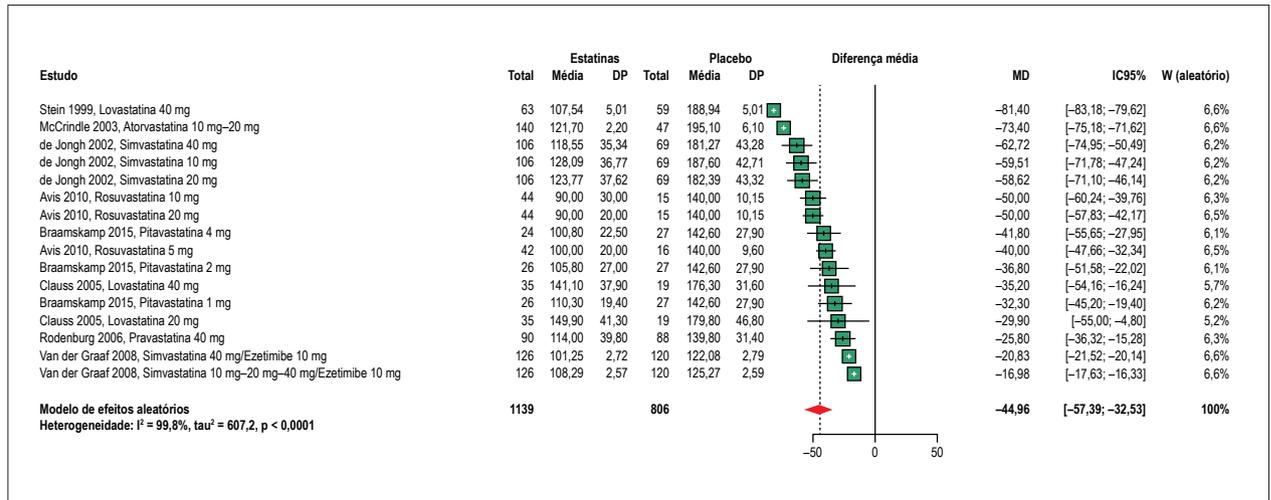
Apêndice 3 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Apêndice IV



Apêndice 4 – Gráfico mostrando o efeito da terapia com estatinas nos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL).

Apêndice V



Apêndice 5 – Forest plots showing the effect of statin therapy on apolipoprotein B levels.



O Tratamento não Farmacológico pode Promover Benefícios Adicionais para Crianças com Hipercolesterolemia Familiar Tratadas com Estatinas?

Can Non-Pharmacological Treatment Promote Additional Benefit for Children with Familial Hypercholesterolemia Treated with Statins?

Luiza Antoniazzi

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

Minieditorial referente ao artigo: *Tratamentos e Dosagens de Estatinas em Crianças com Hipercolesterolemia Familiar: Uma Meta-Análise*

A hipercolesterolemia familiar (HF) é descrita como uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada pela elevação do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).¹

A HF é considerada um importante fator de risco modificável para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular (DCV).² O início imediato da terapia hipolipemiante e sua manutenção ao longo da vida são aspectos importantes na prevenção de DCV prematura e risco de morte nessa população, aumentando a expectativa de vida nesses pacientes.³

As diretrizes atuais⁴⁻⁷ recomendam, tratamento farmacológico para crianças com idade entre 8 a 10 anos. Deve ser usado apenas em crianças menores com elevação extrema do LDL-c e fatores de risco associados. Radaelli et al.,⁸ realizaram uma metanálise com dez ensaios clínicos randomizados realizados com crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de idade que realizaram terapia com estatinas para a HF. Eles mostraram que as estatinas reduziram significativamente o LDL-c em crianças com HF.

Este estudo contribuiu para a avaliação da eficácia da terapia hipolipemiante em crianças com HF. No entanto, não há dados sobre eficácia e segurança a longo prazo. Os estudos variaram de 12 a 104 semanas e considerando que os indivíduos com HF precisarão de tratamento vitalício, é extremamente importante que os estudos de segurança de diferentes tipos de tratamento sejam realizados com tempos de estudo mais longos.

A importância do tratamento medicamentoso para evitar desfechos desfavoráveis em indivíduos com HF deve ser considerada, mas os cuidados devem ser mais amplos e incluir

boas estratégias de detecção, bem como a implementação de tratamento não farmacológico.

A estratégia mais custo-efetiva para o diagnóstico da HF é a triagem de mutações em familiares de primeiro grau de indivíduos identificados com HF.⁹ Nos exames de triagem, parentes de primeiro grau identificados com HF tornam-se os casos índices e seus parentes são rastreados. Isso é chamado de rastreamento genético em cascata. O diagnóstico molecular da HF pode, além de identificar os familiares afetados, permitir que eles recebam o tratamento adequado. As crianças são as maiores beneficiárias do programa de triagem, pois têm a possibilidade de iniciar o tratamento antes que os níveis elevados de colesterol tenham causado um alto grau de aterosclerose.³

O consenso da *European Atherosclerosis Society*⁴ e da 1ª Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar¹ é que o tratamento dietético é necessário, além do tratamento farmacológico de pacientes com HF.^{10,11}

O tratamento nutricional é de grande importância, pois ajuda a controlar fatores clássicos e adicionais. Hábitos alimentares adequados, que podem ajudar a reduzir os níveis de LDL-c em pessoas com HF, também são importantes no tratamento e prevenção de fatores de risco adicionais, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, estresse oxidativo, processo inflamatório e disfunção endotelial, envolvida no complexo mecanismo multifatorial da aterosclerose.^{4,12,13}

Entre as recomendações dietéticas para a HF, uma das poucas testadas com uma amostra de indivíduos com essa doença genética, é a possibilidade de reduzir o colesterol total e o LDL-c com o consumo de fitosterol, com a maioria das evidências provenientes de amostras de crianças.^{14,15}

O estudo de Radaelli et al.,⁸ tem grande relevância e reforça a necessidade de constantes pesquisas de avanços no tratamento da pessoa com HF desde a infância. Estudos futuros devem ser conduzidos em conjunto com o tratamento medicamentoso e mudanças no estilo de vida, considerando padrões alimentares e níveis de atividade física, também pouco estudados em crianças com HF. Adotar o melhor tratamento ao longo da vida pode trazer benefícios além do controle de lipídios, como por exemplo, controlar comorbidades, como inflamação, obesidade e alterações na pressão arterial.

Palavras-chave

Criança, Gorduras na Dieta; Dieta; Hiperlipoproteinemia Tipo II; Hipercolesterolemia/sangue; Estatinas/uso terapêutico; Inibidores de Hipolipemiante Hidroximetilglutaril-CoA Redutases.

Correspondência: Luiza Antoniazzi •

Avenida Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luiza.antoniazzi@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180235

Referências

1. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1795-803.
3. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004;66(6):483-7.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a.
5. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):148-72.
6. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S30-7.
7. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7(7):CD006401.
8. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Santos FS, Portal VL, Neyeloff JL, et al. Statin treatments and dosages in children with familial hypercholesterolemia: meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):810-821.
9. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2000;4(29):1-123.
10. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JC, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S1-8.
11. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9-17.
12. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(6):525-31.
13. Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P, Malhotra S. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD001918.
14. Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J. Inherit. Metab Dis.* 2003;26(4):343-51.
15. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, Svilaas A, Gran JM, Retterstøl K, et al. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2016;252:21-7.



O Resultado da Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial Paroxística Depende da Anatomia das Veias Pulmonares

Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation Outcome Depends on Pulmonary Veins Anatomy

Gabriel Odozynski,^{1,2} Alexander Romeno Janner Dal Forno,² Andrei Lewandowski,² Hécio Garcia Nascimento,² André d'Ávila²

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),¹ Florianópolis, SC – Brasil

Serviço de Arritmia e Marcapasso - Hospital SOS Cardio,² Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: As veias pulmonares (VP) são frequentemente o local de origem da fibrilação atrial (FA). Ocasionalmente, as VPs esquerdas confluem em um tronco comum (TrCE) proporcionando uma estrutura mais simples para ablação por cateter.

Objetivos: Tem-se como objetivo comparar as características clínicas e os resultados da ablação em pacientes portadores de FA paroxística (FAP) com ou sem TrCE.

Metódos: Estudo do tipo caso-controle de pacientes submetidos ao primeiro procedimento de ablação por cateter para FAP refratária a drogas antiarrítmicas. As informações foram retiradas dos prontuários dos pacientes por meio de instrumento digital de coleta e indexadas a uma base de dados online (Syscardio®). As características clínicas e procedimentos foram comparados entre pacientes com e sem TrCE (TrCE x n-TrCE), sendo adotado nível de significância estatística de 5%. O desfecho primário associado à eficácia foi ausência de arritmia atrial ao longo do seguimento com único procedimento.

Resultados: Cento e setenta e dois pacientes foram incluídos no estudo, 30 (17%) TrCE e 142 (83%) n-TrCE. As características clínicas, comorbidades, severidade de sintomas e escores de risco não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Houve recorrência da FA em 27% dos pacientes do grupo não-TrCE e em apenas 10% dos pacientes do grupo TrCE (OR: 3,4 p: 0.04) após um seguimento de 34 ± 17 e 26 ± 15 meses respectivamente.

Conclusão: Pacientes com TrCE apresentam significativamente menor taxa de recorrência quando comparados a pacientes sem esta estrutura. É imprescindível relatar os resultados da ablação por cateter de FA na vigência de variações anatômicas das VPs. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):824-830)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/fisiopatologia; Arritmias Cardíacas; Ablação por Cateter; Veias Pulmonares; Técnicas Eletrofisiológicas Cardíacas.

Abstract

Background: Pulmonary veins (PV) are often the trigger to atrial fibrillation (AF). Occasionally, left PVs converge on a common trunk (LCT) providing a simpler structure for catheter ablation.

Objective: To compare the clinical characteristics and outcomes of ablation in paroxysmal atrial fibrillation (PAF) of patients with or without LCT.

Methods: Case-control study of patients undergoing first-ever catheter ablation procedure for drug refractory PAF. The information was taken from patients' records by means of a digital collection instrument, and indexed to an online database (Syscardio®). Clinical characteristics and procedures were compared between patients with or without LCT (LCT x n-LCT), adopting a level of statistical significance of 5%. The primary endpoint associated with efficacy was lack of atrial arrhythmia over the follow-up time.

Results: One hundred and seventy two patients with PAF were included in the study, 30 (17%) LCT and 142 (83%) n-LCT. The clinical characteristics, comorbidities, symptoms scale and risk scores did not differ between the groups. There was AF recurrence in 27% of PAF patients in the n-LCT group and only 10% of patients in the LCT group (OR: 3.4 p: 0.04) after a follow-up of 34 ± 17 months and 26 ± 15 months respectively.

Conclusion: Patients with a LCT have a significantly lower recurrence rate when compared to patients without this structure. It is mandatory to report the results of AF catheter ablation as a PV anatomical variation function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):824-830)

Keywords: Atrial Fibrillation/physiopathology; Arrhythmias, Cardiac; Catheter Ablation; Pulmonary Veins/physiopathology; Electrophysiologic Techniques, Cardiac.

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

Correspondência: Gabriel Odozynski •

Rodovia SC 401 - Hospital SOS Cardio. CEP 88030-000, Itacorubi, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: cardio.gabriel@gmail.com, gabrielodozynski@gmail.com

Artigo recebido em 27/03/2018, revisado em 10/06/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180181

Introdução

O gatilho da atividade elétrica responsável por desencadear a fibrilação atrial paroxística (FAP) está frequentemente localizado nas veias pulmonares (VP), de modo que o isolamento elétrico das VPs é o pilar terapêutico no tratamento invasivo desta arritmia.¹⁻³

Na maioria dos pacientes, quatro VP chegam ao átrio esquerdo. No entanto, estudos prévios sugerem que variações anatômicas das VPs estão relacionadas a maior incidência de FA.^{4,5} O tronco comum esquerdo (fusão das 2 VPs esquerdas em um tronco comum [TrCE]) é a mais comum das variações anatômicas das VPs, ocorrendo entre 4 e 18% dos pacientes submetidos a ablação por cateter.⁶ Entretanto, não está claro se a presença dessas variações anatômicas altera o desfecho e taxas de recorrência no tratamento invasivo da FAP. Como o TrCE pode ser facilmente identificado pela tomografia computadorizada (TC), conhecer o desfecho clínico da ablação nessa população pode ser relevante na tomada de decisão clínica na indicação do procedimento ablativo. O objetivo deste estudo foi, portanto, comparar as características clínicas e desfechos de pacientes submetidos à ablação de FAP com e sem tronco comum esquerdo das VPs.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Estudo caso-controle, unicêntrico, realizado entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, sendo incluídos pacientes (≥ 18 anos) submetidos ao primeiro procedimento de ablação por cateter para tratamento de FAP refratária a drogas antiarrítmicas com tempo de seguimento mínimo de 12 meses. As informações foram coletadas e indexadas em banco de dados digital voltado para ablação de FA (SysCardio® software). Juntamente com a TC, a presença do TrCE foi confirmada por meio de modelo atrial 3D construído durante o procedimento com sistema de mapeamento eletroanatômico por (NavX®). Foram excluídos da amostra pacientes com FA persistente ou persistente de longa duração, pacientes com ablações prévias e com FA de etiologia reversível, cardiomiopatia hipertrófica, doença cardíaca reumática, doença cardíaca congênita e ablação por cateter prévia (Figura 1).

Procedimentos e protocolo de ablação

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, intubação orotraqueal e monitoramento invasivo da pressão arterial por punção radial ou femoral esquerda aos cuidados de anestesiológista. As punções transeptais foram realizadas com auxílio de eco intracardíaco, o qual foi mantido durante todo o procedimento.

Todos os pacientes foram submetidos ao isolamento circunferencial das VPs por meio de ablação por cateter irrigado com ponta de 3.5 mm sem aferição da força de contato, utilizando energia de radiofrequência com aplicações de até 35 watts e 43°C por 30-45 segundos e demonstração de bloqueio elétrico de entrada e saída das VPs em relação ao átrio esquerdo ao final do isolamento. Após a demonstração de bloqueio de entrada e

saída, os pacientes receberam 18 mg de adenosina IV em *bolus*. Nos casos em que houve reconexão elétrica, novas aplicações de radiofrequência foram realizadas guiadas por mapa de ativação até que a reconexão mediada pela infusão de adenosina não mais ocorresse. As aplicações na parede posterior do átrio esquerdo foram realizadas com 20 watts por até 15 segundos e interrompidas no caso de elevação da temperatura esofágica $> 38^\circ\text{C}$. Aplicações na parede posterior do átrio esquerdo foram monitoradas por meio de termômetro esofágico com sensores múltiplos recobertos (Circa®) e interrompidas sempre que houvesse alteração na temperatura esofágica acima de 38°C . Durante todos os procedimentos, realizados com sistema de mapeamento eletro-anatômico baseado em impedância torácica (EnSite Navx – Abbott®), foi realizado *bolus* de heparina IV de 100mg/kg seguido de infusão contínua para manter um tempo de coagulação ativado entre 350 e 450s.

Definições das variantes anatômicas das veias pulmonares

A anatomia venosa foi definida como normal quando visualizadas duas VP direitas e duas VP esquerdas distintas enquanto a presença de tronco comum esquerdo foi definida quando as duas VP esquerdas coalesciam por um trajeto > 10 mm desde antes da inserção no átrio esquerdo em um óstio comum (Figura 2).

Seguimento clínico

Após o procedimento, os pacientes permaneceram em uso de drogas antiarrítmicas (propafenona, sotalol ou amiodarona dependendo da preferência do médico assistente) por 1 mês e de anticoagulante por um período mínimo de 3 meses independentemente do $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Realizado acompanhamento clínico 1, 3, 6 e 12 meses após o procedimento com realização de ECG e no mínimo duas monitorizações eletrocardiográficas contínuas (*Holter*) de 5 dias ao longo de todo o seguimento clínico. Na 10ª semana após a ablação, os pacientes foram encorajados a realizar um *Holter* de 5 dias. Qualquer arritmia atrial maior que 30 segundos de duração documentada após 1 mês de *blanking period* indicou recorrência da arritmia.² A severidade dos sintomas antes da ablação e durante as eventuais recorrências foi caracterizada pelo escore CCS-SAF (Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation) e pelo EHRA (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation related symptoms).⁷

Análise estatística

As características dos pacientes e os procedimentos, as taxas de recorrência após um único procedimento e as taxas de complicações foram comparadas de acordo com os grupos: TrCE (caso) ou não-TrCE (controle). O tamanho amostral foi determinado por proporção 1:4 para casos e controles com poder de estudo igual a 80%.

Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão e comparadas utilizando-se teste-T de Student não pareado (bicaudal), respeitando-se os critérios de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram descritas por número absoluto e porcentagens em relação à amostra total, sendo comparadas utilizando-se o teste de χ^2 ou Exato de Fischer. O nível de significância estatística

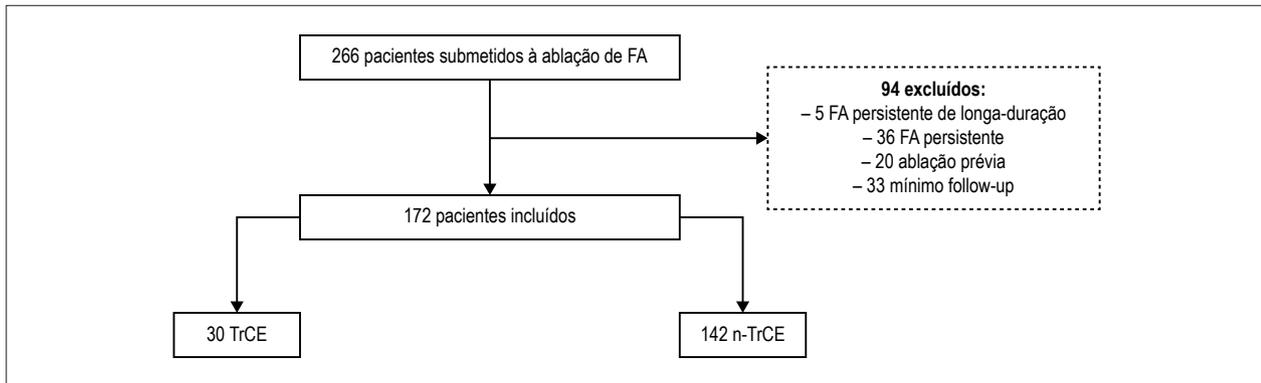


Figura 1 – Fluxograma do estudo: pacientes submetidos a ablação de FA categorizados por presença de tronco esquerdo das veias pulmonares. FA: fibrilação atrial.

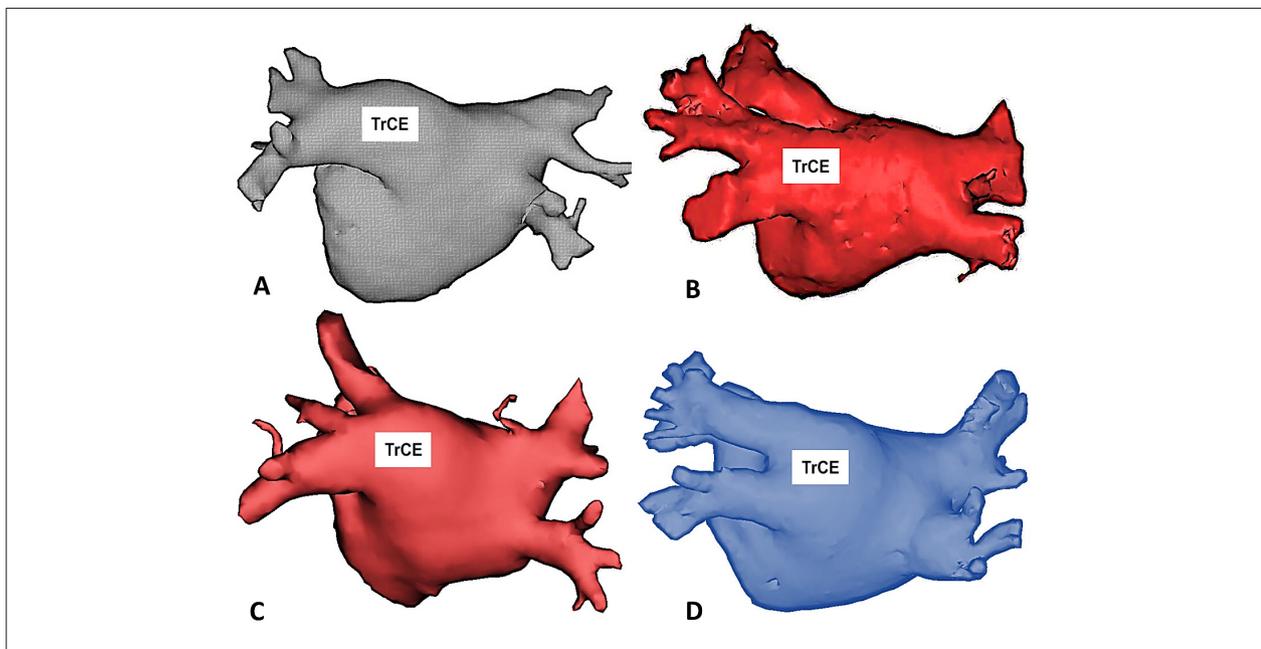


Figura 2 – Exemplos de pacientes com Tronco Comum das Veias Pulmonares Esquerdas (TrCE) obtidas a partir de Tomografia Computadorizada realizada antes do procedimento de ablação por cateter. Em todos os casos, as veias pulmonares esquerdas coalescem antes da inserção no átrio esquerdo e a distância mínima entre o ostio comum e o início da bifurcação entre os ramos inferior e superior do tronco comum é de 10 mm. Todos os exemplos estão na projeção pósterio-anterior destacando a parede posterior do átrio esquerdo.

adotado foi de 5%. A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para evidenciar as taxas livres de recorrência ao longo do tempo de seguimento e o teste de Log-Rank para avaliar diferença entre os grupos (TrCE x não-TrCE). A análise estatística foi realizada utilizando-se IBM SPSS Statistics Editor software, versão 22.0.

Resultados

Cento e setenta e dois pacientes foram cadastrados entre 2011 e 2015 em um único centro no Brasil. Trinta (17%) apresentavam TrCE. Não houve diferença no tempo de seguimento entre casos e controles, sendo que todos os pacientes completaram seguimento mínimo de 12 meses.

A tabela 1 resume as características clínicas de pacientes com TrCE e não-TrCE submetidos à ablação de FAP durante o estudo. Variáveis como idade (58 ± 10 vs 62 ± 11 anos), sexo

(71% vs 69% homens), IMC (28 ± 4 vs 27 ± 3.5 kg/m²), FEVE ($65 \pm 8\%$ vs $66 \pm 9\%$), diâmetro do átrio esq. (38 ± 5 mm vs 39 ± 6 mm) não apresentaram diferenças entre os grupos não-TrCE e TrCE, respectivamente. A prevalência de outras comorbidades incluindo hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana e escore de risco (CHA₂D₂-VASc) para acidente vascular cerebral (AVC) foram semelhantes entre as amostras. Não houve diferença significativa quanto à severidade dos sintomas associados à FA (escores CCS-SAF e EHRA) entre os casos e controles. Quatro por cento dos pacientes apresentavam história prévia de AVC.

Eficácia e segurança dos procedimentos

A tabela 2 mostra uma taxa de recorrência para FA de 27% e 10% nos grupos não-TrCE e TrCE (OR:3.4; p:0.04), após tempo de seguimento de 34 ± 17 e 26 ± 15 meses,

Tabela 1 – Características clínicas de pacientes submetidos à ablação de FA, categorização por presença de tronco comum das veias pulmonares

Variáveis	n-TrCE (n = 142)	TrCE (n = 30)	p-valor
Idade (anos)	58,1 ± 10	62,5 ± 11	0,11
Sexo (masculino)	101 (71)	20 (69,2)	0,64
IMC	27,6 ± 4,5	26,6 ± 3,5	0,37
Fração de ejeção do VE - %	64,4 ± 8,7 (33 – 86)	66,2 ± 8,5 (46 – 77)	0,33
Diâmetro do AE - mm	38 ± 5,2 (27 – 53)	38,7 ± 6,3 (31 – 50)	0,76
Comorbidades			
HAS	82 (58,3)	18 (61,9)	0,75
DM2	16 (11)	4 (13,3)	0,54
DAC	30 (21)	4 (13,3)	0,63
AVC/AIT prévio	6 (4,2)	1 (3,3)	0,86
ICC	10 (7)	3 (10)	0,41
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,49 ± 1,2	1,0 ± 1,9	0,49
FA - Sintomas			
CCS SAF score	2,07 ± 0,8	1,9 ± 0,8	0,46
EHRA score	2,04 ± 0,3	2,1 ± 0,5	0,33
Medicações			
Estatinas	41 (28)	12 (40)	0,12
Inibidor ECA ou ARA	45 (31)	13 (42)	0,21
Medicamento antiarrítmico	121 (85)	22 (73)	0,44

Valores com ± indicam a média e desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DAC: doença arterial coronariana; AVC/AIT: acidente vascular cerebral/ ataque isquêmico transitório; CCS SAF: Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation scale; EHRA: European Heart Rhythm Association; ECA: Enzima conversora de angiotensina; ARA: Antagonista do receptor de angiotensina 2. Teste t de Student e χ^2 para amostras independentes. * p-valor indica diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

Tabela 2 – Eficácia dos procedimentos e complicações categorizadas por presença de tronco comum esquerdo das veias pulmonares

Procedimentos	n-TrCE (n = 142)	TrCE (n = 30)	OR	p-valor
Recorrência de FA	39 (27)	3 (10)	3,4	0,04*
Tempo de seguimento	34 ± 17	26 ± 15	-	0,37
Complicações				
Pseudoaneurisma	4 (3)	0 (0)	-	0,55
Hematoma inguinal	1 (0,7)	0 (0)	-	0,86

OR: Odds ratio; NA: não se aplica; Teste t de Student e χ^2 para amostras independentes. * p-valor indica diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

respectivamente para casos e controles. A curva Kaplan-Meier (Figura 3) destaca a menor proporção de recorrência no grupo TrCE durante o estudo.

Não houve complicações maiores (AIT/AVC/Embolismo periférico, fístula átrio-esofágica ou perfuração/tamponamento cardíaco com necessidade de intervenção cirúrgica) relacionadas aos procedimentos e/ou hospitalização. Dentre as complicações menores (hematoma inguinal, sangramento retroperitoneal, pseudoaneurismas ou fístulas AV, estenose de VPs, derrames pericárdicos ou paralisia do nervo frênico) houve 4 pseudoaneurismas e 1 hematoma inguinal, todos no grupo não-TrCE, tratados clinicamente sem intervenção cirúrgica (Tabela 2). Não houve nenhum óbito ou relato de fístula esofágica durante o tempo de seguimento do estudo.

Discussão

A durabilidade do isolamento elétrico das VPs está diretamente relacionada à eficácia do tratamento percutâneo da FA, de modo que a reconexão elétrica das VPs parece ser o principal mecanismo para recorrência da FA pós-ablação^{2,7-10} Nosso estudo sugere que pacientes com tronco comum esquerdo das VP apresentam um desfecho clínico mais favorável após a ablação por cateter, com uma recorrência clínica em torno de 10%. Esses resultados podem ser obtidos sem comprometer a segurança do procedimento.

O TrCE, quando presente, tem sido apontado como a origem predominante dos gatilhos de FA.¹¹ No passado, quando ainda se discutia a necessidade de ablação das 4 VP em um mesmo procedimento e utilizavam-se manobras para

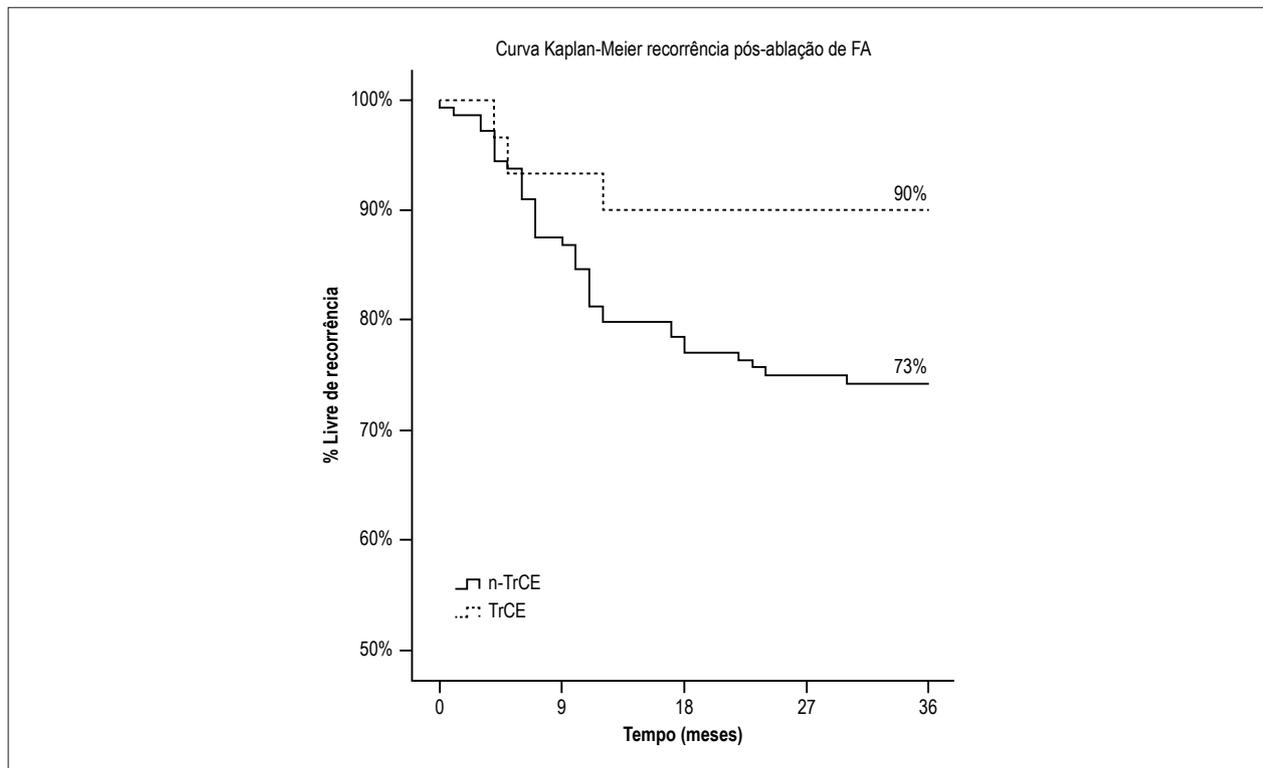


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier para recorrência de FA pós-ablação por cateter categorizada por presença de tronco comum esquerdo das veias pulmonares; Teste de Log-Rank para comparação das curvas de recorrência entre os grupos (TrCExn-TrCE). p -valor = 0.04

deflagrar a FA, alguns autores sugeriam que quando a FA se originava no TrCE, não era necessário realizar a ablação das VPs direitas.^{12,13} Ao longo dos anos, esse conceito mostrou-se inadequado já que algumas recorrências ocorriam a partir de focos nas VPs direitas.^{2,8} Por esta razão, na atualidade, a informação sobre a presença do tronco comum esquerdo auxilia mais na indicação do procedimento do que na definição da estratégia de ablação que, salvo exceções, incluirá a ablação do TrCE e das VPs direitas.

No presente estudo, caso-controle/unicêntrico de pacientes submetidos ao primeiro procedimento de ablação para FAP, sugere-se que – comparativamente à anatomia padrão – a presença do TrCE favorece os resultados no tratamento percutâneo da FA, com menor taxa de recorrência e baixas taxas de complicações numa análise em longo prazo. Estes achados destacam a importância do conhecimento da anatomia das VPs em relação à eficácia e segurança da ablação de FA.

A definição do TrCE (aproximadamente 20% da amostra) merece discussão. De uma maneira geral, o diagnóstico é bastante simples por meio de tomografia ou ressonância cardíaca. Em nosso estudo, optamos por uma definição inequívoca de tronco comum, ou seja, quando havia uma distância mínima de 10 mm entre o óstio comum das VPs esquerdas e a bifurcação dos seus ramos inferior e superior esquerdos. Dessa maneira, o diagnóstico de TrCE foi propositadamente simplificado. Esse aspecto tem importante relevância clínica. Ao identificar o TrCE, a decisão clínica pela

ablação por cateter pode ser simplificada já que o paciente com esse tipo de alteração anatômica tem um excelente resultado clínico após a ablação. Em verdade, não houve comparação entre a ablação e o uso de drogas antiarrítmicas nesse subgrupo, mas vale a pena lembrar que todos os pacientes submetidos a ablação em nosso estudo eram refratários a drogas antiarrítmicas.

Essa observação tem importante cunho prático. Não é infrequente na prática clínica que pacientes com FA e coração definido como anatomicamente normal pelo ecocardiograma transtorácico sejam submetidos a inúmeras provas diagnósticas. Por via de regra, esses pacientes realizam múltiplos testes ergométricos, *Holters* de 24 horas e até cineangiorangiografia com a intenção de diagnosticar um possível gatilho para a FA. Infrequentemente, entretanto, esses pacientes realizam CT/RNM de coração que, se adequadamente realizadas, poderiam definir a anatomia venosa pulmonar e auxiliar na decisão clínica facilitando a indicação da ablação por cateter.

Nosso estudo não se alinha com as evidências de que a presença de variações anatômicas das VPs (número e disposição) estaria associada a maior e mais avançado grau de remodelamento atrial do ponto de vista elétrico e estrutural e, conseqüentemente, pior desfecho pós-ablação.^{4,14,15} Em nossos resultados, a taxa de recorrência no grupo com TrCE foi 3 vezes menor que no grupo não-TrCE, sendo as características clínicas dos pacientes equivalentes e homogêneas em todas as análises.

Do ponto de vista técnico, a presença do TrCE facilita a manipulação e o contato do cateter de ablação no átrio esquerdo. Quanto mais simples a manipulação, melhor o contato com a região a ser ablacionada. Estudos recentes demonstraram que a relação tecido-contato durante ablação é crucial para formação de lesão e está vinculado a melhores desfechos.¹⁶ Portanto, um contato eficiente com o tecido presume uma maior entrega de energia pela radiofrequência e formação de uma cicatriz mais estável e homogênea,¹⁷ o que, em última análise, resultaria num isolamento mais duradouro das VPs. Nesse sentido, outros estudos utilizando crioablação também apresentaram um resultado mais favorável em pacientes com TrCE. Nos estudos com crioablação, entretanto, a presença de TrCE não esteve relacionada a um desfecho mais satisfatório quando comparado a pacientes sem a estrutura.¹⁸

Limitações

O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e desfechos de eficácia e segurança em pacientes submetidos à ablação por cateter no tratamento da FA. Trata-se de um estudo caso-controle e certamente há limitações. Primeiro, o tamanho da amostra é pequeno e pode não ser suficiente para detectar diferenças entre os dois grupos, particularmente devido à baixa prevalência de TrCE. Segundo, reconhece-se a presença de vies de observação, uma vez que a anatomia das VPs é revelada durante o procedimento. Terceiro, não se utilizou nenhuma ferramenta detalhada para avaliação de sintomas na presença de FA, mas sim a CCS-SAF e o escore da EHRA, que são escalas genéricas para avaliação sintomática. Apesar disso, o estudo fornece interessante perspectiva sobre o tratamento invasivo da FA em pacientes com TrCE.

Conclusão

Em nossa amostra, pacientes com TrCE submetidos ao primeiro procedimento de ablação por cateter para o

tratamento da FAP apresentam menor taxa de recorrência comparativamente aos pacientes sem esta alteração anatômica. A pesquisa de TrCE deve ser incorporada à investigação de pacientes com FAP uma vez que a ablação é mais eficaz nesse grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante e Obtenção de dados: Odozynski G, Dal Forno ARJ, Lewandowski A, d'Avila A; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Odozynski G, d'Avila 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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número de protocolo 4550901560000121. 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

- Haïssaguerre M, Sanders P, Jais P, Clémenty J. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2290-2.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444.
- Verma A, Chen J, Betts TR, Deisenhofer J, Mantovan R, Ph D, et al; STARAF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
- Marom EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology*. 2004;230(3):824-9.
- Kanaji Y, Miyazaki S, Iwasawa J. Pre-procedural evaluation of the left atrial anatomy in patients referred for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;67(1):115-21.
- Prasanna LC, Praveena R, Souza AS, Bhat KM. Variations in the pulmonary venous ostium in the left atrium and its clinical importance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):10-1.
- Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(3):218-24.
- Deubner N, Greiss H, Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Hamm CW, et al. Clinical experience with contact-force and flexible-tip ablation catheter designs. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(1):75-82.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Goromonzi F, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):31-8.
- Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.

11. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein : a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(5):560-6.
12. den Uijl DW, Tops LF, Delgado V, Schuijff JD, Kroft LJM, Roos A De, et al. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):243-9.
13. Woźniak-Skowerska I, Skowerski M, Wnuk-wojnar A, Hoffmann A, Nowak S, Gola A, et al. Comparison of pulmonary veins anatomy in patients with and without atrial fibrillation: analysis by multislice tomography. *Int J Cardiol.* 2011;146(2):181-5.
14. McLellan AJ, Ling L, Ruggiero D, Wong MC, Walters TE, Nisbet A, et al. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):549-56.
15. Scharf C, Sneider M, Case IA, Chugh A, Lai SW, Pelosi F, et al. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(2):150-5.
16. Makimoto H, Lin T, Rillig A, Metzner A, Wohlmuth P, Arya A, et al. In vivo contact force analysis and correlation and catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):46-54.
17. Shurrab M, Di Biase L, Briceno DF, Kaoutskaia A, Haj-Yahia S, Newman D, et al. Impact of contact force technology on atrial fibrillation ablation: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e002476.
18. Heeger C, Tscholl V, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, et al. Acute efficacy , safety , and long-term clinical outcomes using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with a left common pulmonary vein: a multicenter study. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1111-8.



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

Ablação por Cateter das Veias Pulmonares na Fibrilação Atrial Paroxística: A Anatomia Influencia o Resultado?

Paroxysmal Atrial Fibrillation Catheter Ablation of Pulmonary Veins: does Anatomy Influence the Outcome?

Álvaro Valentim Lima Sarabanda

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), Brasília, DF – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Resultado da Ablação por Cateter da Fibrilação Atrial Paroxística Depende da Anatomia das Veias Pulmonares

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia cardíaca mais comum encontrada na prática clínica e uma causa frequente de hospitalização. A FA associa-se com um risco aumentado de 5 vezes de ocorrência de acidente vascular cerebral e a um risco aumentado de morte de cerca de 2 vezes. A FA também está associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.¹

Há cerca de 20 anos, o procedimento de ablação percutânea por radiofrequência das veias pulmonares (VPs) foi descrito por Haissaguerre et al.,² como uma técnica eficaz e curativa no tratamento da FA paroxística (FAP). A técnica inicial de ablação da FA foi desenvolvida com base na observação de que os gatilhos da atividade elétrica (focos ectópicos), responsáveis pela deflagração da FAP, estarem frequentemente localizados nas VPs. Como consequência, ao ablacionar esses gatilhos, a deflagração da FAP poderia ser prevenida.²

Subsequentemente, com o propósito de evitar potenciais complicações do procedimento, como a estenose das VPs e também aumentar suas taxas de sucesso, o procedimento de ablação das VPs foi sendo progressivamente modificado, evoluindo da técnica de ablação focal das VPs, para o isolamento elétrico segmentar do óstio das VPs e resultando na técnica atual predominante de ablação circunferencial antral ampliada das VPs (área ampliada de 1 a 2 cm dos óstios).^{1,3}

A maioria dos dados disponíveis^{1,3} indica que a ablação circunferencial do antro das VPs é mais eficaz do que a ablação ostial das VPs. Os mecanismos do benefício da ablação circunferencial do antro das VPs não estão completamente estabelecidos, mas provavelmente relacionam-se com o isolamento dos gatilhos existentes no antro das VPs, a modificação dos plexos ganglionares e a interrupção de mecanismos de deflagração e manutenção da FA existentes nessa região.^{1,3}

A técnica mais frequente de ablação circunferencial do antro das VPs utiliza a energia de radiofrequência, aplicada ponto a ponto por um cateter de irrigação externa, com auxílio de sistema de mapeamento eletro-anatômico tridimensional como guia de navegação e também para a criação de um

registro visual dos locais ablacionados. Mais recentemente, os cateteres irrigados tornaram-se disponíveis com a tecnologia de controle de força de contato, a qual é capaz de medir a intensidade do contato entre a ponta do cateter de ablação e o miocárdio, aumentando a eficácia da lesão de radiofrequência no miocárdio e a diminuição da taxa de complicações do procedimento.¹ A crioablação, que utiliza um cateter balão para obter o isolamento das VPs, é uma técnica alternativa igualmente validada.¹

Atualmente, o “calcanhar de Aquiles” da ablação circunferencial das VPs é a recorrência da FA durante o primeiro ano após a ablação, evento tipicamente relacionado à reconexão elétrica das VPs ao átrio esquerdo.¹ Dessa forma, diversas linhas de investigação estão dirigidas para a identificação de técnicas e procedimentos que proporcionem um isolamento elétrico permanente das VPs durante o procedimento inicial de ablação da FA.

Nesse contexto, na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Odozynski et al.,⁴ reportam os resultados da ablação circunferencial do antro das VPs no tratamento FAP, comparando especificamente os pacientes que apresentavam tronco comum das VPs esquerdas (TrCE) com aqueles sem TrCE. Em todos os procedimentos foi utilizado um sistema de mapeamento eletro-anatômico baseado em impedância torácica e os pacientes foram submetidos ao isolamento circunferencial do antro das VPs por meio de aplicação de radiofrequência com cateter irrigado e sem aferição da força de contato, com o objetivo de obter-se o bloqueio elétrico de entrada e saída das VPs em relação ao átrio esquerdo.

No presente estudo, em concordância com a literatura mundial, cerca de 17% dos pacientes apresentavam TrCE. Deve ser ressaltado que no seguimento clínico de médio prazo, observou-se uma menor taxa de recorrência da FA nos pacientes com TrCE quando comparados aos pacientes sem TrCE.⁴

O trabalho em questão tem o mérito de oferecer uma visão oportuna e atual da complexidade encontrada nos procedimentos de ablação percutânea das VPs, discutindo as implicações que a anatomia das VPs pode ter no desfecho da ablação da FAP. Como reportado no estudo, na maioria dos pacientes 4 veias pulmonares chegam ao átrio esquerdo. O TrCE, definido como a fusão das 2 VPs esquerdas em um tronco comum, é a mais comum das variações anatômicas das VPs, ocorrendo entre 4 a 18% dos pacientes submetidos a ablação por cateter da FA.⁵

Como ressaltado pelos autores, a justificativa para pacientes com TrCE apresentarem menor recorrência de FAP poderia ser devido à maior facilidade de manipulação e melhor contato do

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Arritmias Cardíacas; Ablação por Cateter; Veias Pulmonares.

Correspondência: Álvaro Valentim Lima Sarabanda •

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - AOS 02 BL B 604. CEP 70660-022, Brasília, DF – Brasil

E-mail: saraband@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180229

cateter de ablação no átrio esquerdo nos pacientes com TrCE.⁴ Como referido previamente,^{1,3} a intensidade do contato entre o cateter de ablação e o miocárdio é crucial para formação da lesão por radiofrequência e está vinculado a um isolamento mais duradouro das VPs e a melhores desfechos clínicos. Além disso,

sabe-se que a ablação circunferencial do antro das VPs é mais eficaz do que a ablação ostial das VPs, tanto pelo isolamento dos gatilhos existentes no antro das VPs, quanto pela modificação dos plexos ganglionares e também pela interrupção de mecanismos de manutenção da FA presentes na região no antro das VPs.

Referências

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444.
2. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
3. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, Jaza J, Bernier ML, Wang Y, et al. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):39-45.
4. Odozynski G, Dal Forno ARJ, Lewandowski A, Nascimento HG, d'Avila A. O resultado da ablação por cateter da fibrilação atrial paroxística depende da anatomia das veias pulmonares. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(6):824-830.
5. Prasanna LC, Praveena R, Souza ASD, Bhat KMR. Variations in the pulmonary venous ostium in the left atrium and its clinical importance. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(2):10–1.



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

Os Níveis Séricos de Ácido Úrico estão Associados a Fatores de Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens e de Meia-Idade Saudáveis

Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults

Thaís da Silva Ferreira,^{1,2} Julia Freitas Rodrigues Fernandes,² Luciene da Silva Araújo,² Lívia de Paula Nogueira,² Priscila Mansur Leal,² Vanessa Parada Antunes,² Maria de Lourdes Guimarães Rodrigues,² Debora Cristina Torres Valença,² Sergio Emanuel Kaiser,² Márcia Regina Simas Torres Klein²

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO),¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos observacionais têm destacado uma associação entre níveis de ácido úrico sérico (AUS) e fatores de risco cardiovascular. Apesar do crescente conjunto de evidências, vários estudos foram realizados em indivíduos mais velhos ou em portadores de doenças passíveis de influenciar os níveis de AUS e marcadores de risco cardiometabólico.

Objetivo: Avaliar a relação do AUS com adiposidade corporal, perfil metabólico, estresse oxidativo, biomarcadores de inflamação, pressão arterial e função endotelial em adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

Métodos: 149 adultos, brasileiros, com idades entre 20 e 55 anos, de ambos os sexos, foram submetidos a avaliação de adiposidade corporal, AUS, glicose e insulina de jejum, perfil lipídico, malondialdeído (MDA), proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), adiponectina, pressão arterial e função endotelial. A função endotelial foi avaliada pelo índice de hiperemia reativa (RHI) derivado do método de tonometria arterial periférica. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis de AUS: grupo de controle (GC; n = 130; homens ≤ 7 mg/dL, mulheres ≤ 6 mg/dL) e grupo de hiperuricemia (GH; n = 19; homens > 7 mg/dL, mulheres > 6 mg/dL). Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Após ajuste para fatores de confundimento, os participantes do GH comparados aos do GC apresentaram índice de massa corporal (IMC) mais alto: 34,15 (33,36-37,19) vs. 31,80 (26,26-34,42) kg/m², $p = 0,008$, MDA mais alto: 4,67(4,03-5,30) vs. 3,53(3,10-4,07) ng/mL, $p < 0,0001$ e RHI mais baixo: $1,68 \pm 0,30$ vs. $2,05 \pm 0,46$, $p = 0,03$. Na análise de correlação ajustada para fatores de confundimento, o AUS se associou positivamente ($p < 0,05$) com IMC, circunferência da cintura, LDL colesterol, triglicérides e MDA, e se associou negativamente ($p < 0,05$) com HDL colesterol, adiponectina e RHI.

Conclusões: Este estudo sugere que, em adultos jovens e de meia-idade saudáveis, níveis mais altos de AUS estão associados a maior adiposidade corporal, fenótipo inflamatório e de lipídios desfavorável, maior estresse oxidativo e função endotelial comprometida. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):833-840)

Palavras-chave: Ácido Úrico/metabolismo; Obesidade; Estresse Oxidativo; Inflamação; Endotélio/disfunção; Adultos.

Abstract

Background: Observational studies have highlighted an association between serum uric acid (SUA) levels and cardiovascular risk factors. Despite the growing body of evidences, several studies were conducted in older individuals or in carriers of diseases susceptible to affect SUA levels and cardiometabolic risk markers.

Objective: To evaluate the relationship of SUA with body adiposity, metabolic profile, oxidative stress, inflammatory biomarkers, blood pressure and endothelial function in healthy young and middle-aged adults.

Methods: 149 Brazilian adults aged 20-55 years, both sexes, underwent evaluation of body adiposity, SUA, fasting glucose and insulin, lipid profile, malondialdehyde (MDA), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), adiponectin, blood pressure and endothelial function. Endothelial function was assessed by the reactive hyperemia index (RHI) derived from peripheral arterial tonometry method. Participants were allocated in two groups according to SUA levels: control group (CG; n = 130; men ≤ 7 mg/dL, women ≤ 6 mg/dL) and hyperuricemia group (HG; n = 19; men > 7 mg/dL, women > 6 mg/dL). A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: After adjustment for confounders, participants in HG compared with those in CG displayed higher body mass index (BMI): 34.15(33.36-37.19) vs. 31.80(26.26-34.42) kg/m², $p = 0.008$, higher MDA: 4.67(4.03-5.30) vs. 3.53(3.10-4.07) ng/mL, $p < 0.0001$ and lower RHI (1.68 ± 0.30 vs. 2.05 ± 0.46 , $p = 0.03$). In correlation analysis adjusted for confounders, SUA was positively associated ($p < 0.05$) with BMI, waist circumference, LDL-cholesterol, triglycerides and MDA, and negatively associated ($p < 0.05$) with HDL-cholesterol, adiponectin and RHI.

Conclusions: This study suggests that in healthy young and middle-aged adults higher SUA levels are associated with higher body adiposity, unfavorable lipid and inflammatory phenotype, higher oxidative stress and impaired endothelial function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):833-840)

Keywords: Uric Acid/metabolism; Oxidative Stress; Inflammation; Endothelium/ dysfunction; Adults.

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

Correspondência: Thaís da Silva Ferreira •

Avenida Pasteur, 296 Prédio da Escola de Nutrição, Departamento de Nutrição Aplicada. CEP 22290-240, Urca, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: thais.ferreira@unirio.br

Artigo recebido em 11/05/2018, revisado em 19/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180197

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortes no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral, juntos, responderam por 15 milhões de mortes em 2015.¹ Assim, é importante identificar marcadores precoces e economicamente viáveis de risco de DCV.

Ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas endógenas e dietéticas.² Em diversos estudos observacionais transversais e longitudinais, níveis elevados de ácido úrico sérico (AUS) se associaram a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e de mortalidade por DCV, bem como a fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão, obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e dislipidemia.³ A concentração aumentada de AUS também se associou positivamente a marcadores intermediários de risco cardiovascular: função endotelial comprometida, espessamento médio-intimal da carótida e rigidez aórtica.⁴⁻¹¹

Vale ressaltar que a maioria dos estudos direcionados à avaliação da relação do AUS com a função vascular e/ou com marcadores cardiometabólicos foi conduzida em mulheres na pós-menopausa, indivíduos mais velhos e/ou em indivíduos com comprometimento renal ou fatores de risco para DCV (ex. hipertensão e diabetes).^{3,5-11} Assim, os participantes incluídos em diversos estudos anteriores eram mais passíveis de serem afetados por um status cardiocirculatório e/ou metabólico comprometido que poderia representar um fator de confundimento na associação entre o AUS e os fatores de risco cardiometabólico.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação do AUS com adiposidade corporal, perfil metabólico, biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo, pressão arterial e função endotelial em uma amostra de adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

Métodos

O presente estudo transversal foi conduzido na Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX), localizada no Hospital Universitário Pedro Ernesto, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Participantes em potencial foram recrutados na sala de espera dos Departamentos de Ortopedia, Cirurgia Plástica e Ginecologia. O critério de inclusão consistiu em apresentar idade entre 18 e 55 anos.

Os critérios de exclusão foram tabagismo; uso de suplementos alimentares; uso de medicações capazes de interferir no peso corporal, perfil metabólico e pressão arterial; uso de agentes bloqueadores α -adrenérgicos; mudanças recentes (nos últimos 6 meses) no peso corporal (> 3 kg), na ingestão alimentar e na intensidade ou frequência de exercícios físicos; diagnóstico de *diabetes mellitus*, hipertensão, dislipidemia (com tratamento por drogas) e doença renal; histórico clínico de disfunção da tireóide, angina de peito, doença vascular periférica, neuropatia periférica, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, doença

pulmonar crônica, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral; e deformidade dos dedos que poderia impedir o uso adequado dos sensores necessários para avaliar a função endotelial. A participação de mulheres grávidas ou lactantes não foi permitida neste estudo.

Indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade e concordaram em fazer parte do estudo foram agendados para chegarem ao Laboratório do CLINEX entre 8:00 e 10:00 da manhã, após um período de jejum de 12h e abstinência de álcool por 3 dias. Durante o jejum, eles foram submetidos a avaliação clínica, nutricional, laboratorial e da função endotelial.

Avaliação nutricional

Foi utilizado um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo (QFA) para avaliar a ingestão dietética de proteínas, carboidratos, lipídios, colesterol, fibras e cálcio ao longo dos últimos 6 meses. Esse QFA contendo 80 itens e porções usuais foi desenvolvido para a população brasileira, baseado em alimentos de consumo habitual.¹² O consumo de álcool foi considerado quando a frequência relatada era igual ou acima de 1 vez por semana.

A estatura foi medida por um estadiômetro com precisão de $\pm 0,5$ cm e o peso corporal foi obtido usando uma balança graduada com precisão de $\pm 0,1$ kg (Filizola S.A., São Paulo, SP, Brasil) após os participantes, sem sapatos e usando roupas leves, terem esvaziado a bexiga. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando a equação-padrão (kg/m^2). A circunferência da cintura (CC) foi avaliada com o paciente em pé, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca durante a expiração. A circunferência do quadril foi medida no maior diâmetro da região glútea com a fita métrica paralela ao chão. A razão cintura-quadril foi determinada dividindo a CC (cm) pela circunferência do quadril (cm). A razão cintura-estatura foi obtida dividindo a CC (cm) pela estatura (cm). As medidas antropométricas foram aferidas duas vezes e os valores médios foram usados nas análises.

Parâmetros laboratoriais

Alíquotas de plasma e soro foram armazenadas a -80°C conforme adequado, para as determinações laboratoriais. Os parâmetros laboratoriais incluíram níveis circulantes em jejum de ácido úrico, glicose, insulina, uréia, perfil lipídico, proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), adiponectina e malondialdeído (MDA).

A concentração de AUS foi determinada pelo método colorimétrico enzimático e a uréia e a creatinina pelo método cinético. A glicose plasmática em jejum foi medida pelo método da hexoquinase. Os níveis de insulina plasmática em jejum foram determinados pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) usando o kit específico disponível comercialmente (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, EUA). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice do método da homeostase glicêmica de resistência à insulina (HOMA-IR), calculado como insulina de jejum ($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times glicose plasmática em jejum (mmol/L)/22,5.¹³

O colesterol total e os triglicérides (TG) foram avaliados pelo método enzimático (colesterol oxidase-peroxidase e glicerol-fosfato oxidase-peroxidase, respectivamente). O colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) foi determinado por método direto. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi estimado pela fórmula de Friedewald.¹⁴

Os níveis circulantes de PCR-us e adiponectina foram escolhidos como marcadores do estado inflamatório e suas concentrações séricas determinadas respectivamente por turbidimetria (BioSystems, Barcelona, Espanha) e ELISA (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, EUA). Os níveis séricos de MDA, utilizados para avaliar o estresse oxidativo, foram determinados pelo método ELISA utilizando um kit comercial (USCN Life Science Inc., Missouri, EUA).

Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram avaliadas após um período de repouso de 10 minutos utilizando um esfigmomanômetro automático calibrado: OMRON® Modelo HEM-742INT (Omron Healthcare, Lake Forest, IL, EUA). A primeira leitura foi descartada e utilizou-se a média de 3 aferições consecutivas no braço não dominante com o intervalo de 3 minutos. Foi utilizado manguito adequado e os pacientes foram instruídos a permanecerem sentados, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, com dorso recostado na cadeira e relaxado e o braço à altura do coração, livre de roupas, apoiado com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo levemente flexionado.

Função endotelial

A função endotelial foi avaliada pelo método de tonometria de artéria periférica (PAT), utilizando o Endo-PAT 2000®, um aparelho com pletismografia digital (Itamar Medical, Cesarea, Israel). Esse é um método não-invasivo que oferece a possibilidade de uma avaliação rápida e fácil da função vascular no qual os dados são analisados independentemente do examinador. Alterações no volume arterial detectadas pela PAT têm apresentado boa correlação com a avaliação da dilatação fluxo-mediada.¹⁵

As medições foram realizadas por biosensores colocados em ambos os dedos indicadores. Foi realizada uma avaliação de 5 minutos como linha de base. Sequencialmente, o fluxo arterial foi ocluído por um manguito aplicado ao braço não-dominante, e inflado até 60 mmHg acima da pressão arterial sistólica, mas nunca abaixo de 200 mmHg. O manguito foi rapidamente desinflado após um período de oclusão de 5 minutos, para permitir hiperemia reativa. Os 5 minutos subsequentes também foram registrados. O outro braço serviu como controle e a diferença entre os dois braços foi usada pelo software Endo-PAT 2000® para calcular automaticamente o índice de hiperemia reativa (RHI).

Métodos estatísticos

Os participantes foram estratificados em dois grupos, de acordo com seus níveis de AUS: grupo controle e grupo hiperuricemia. O grupo controle foi formado por homens e mulheres que apresentavam $AUS \leq 7$ e ≤ 6 mg/dL,

respectivamente, enquanto o grupo hiperuricemia consistiu de homens e mulheres com $AUS > 7$ e > 6 mg/dL, respectivamente.

Valores médios e desvios-padrão foram usados para sumarizar variáveis contínuas com distribuição normal, enquanto mediana e intervalo interquartil foram usados para sumarizar variáveis com distribuição não-normal. A normalidade foi testada através do teste Shapiro-Wilk. As diferenças entre grupos foram analisadas utilizando teste T de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Foi usada regressão múltipla para realizar ajustes para fatores de confundimento, incluindo idade, gênero e IMC. Variáveis categóricas foram expressas como porcentagem e comparadas por teste χ^2 .

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, ou de Spearman, para analisar o grau de associação de AUS com os índices antropométricos, variáveis laboratoriais, pressão arterial e função endotelial entre todos os participantes. Também foram usadas correlações parciais controladas para diversos fatores de confusão, incluindo parâmetros de adiposidade corporal.

As análises estatísticas foram realizadas através do STATA, em sua versão 12.0 (STATA Corp., College Station, TX, EUA) e valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O tamanho da amostra foi determinado por conveniência.

Resultados

Foi incluído um total de 149 voluntários na análise estatística. A média da idade foi de $35,02 \pm 9,57$ anos, IMC médio de $31,17 \pm 5,87$ kg/m² e níveis médios de AUS foram de $4,67 \pm 1,41$ mg/dL. Os participantes do grupo controle ($n = 130$) e do grupo hiperuricemia ($n = 19$) eram comparáveis em idade, gênero, ingestão de álcool, atividade física, etnia e níveis séricos de uréia e creatinina (Tabela 1).

A ingestão alimentar de energia e carboidratos foi significativamente mais alta no grupo hiperuricemia do que no grupo controle, enquanto a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados foi significativamente mais baixa. Entretanto, após ajustes para idade, sexo e IMC essas diferenças deixaram de ser significativas (Tabela 2).

Indivíduos do grupo hiperuricemia exibiram IMC significativamente mais alto, comparados aos do grupo controle, mesmo após o ajuste para idade e sexo, consideradas variáveis passíveis de interferir nesses parâmetros (Tabela 3)

A análise comparativa de variáveis bioquímicas entre o grupo hiperuricemia e o grupo controle indicou níveis séricos semelhantes de glicose, insulina, HOMA-IR, colesterol total, LDL colesterol, TG e PCR-us. O HDL colesterol foi maior no grupo controle somente antes dos ajustes para idade, sexo e IMC (Tabela 4). Comparados com indivíduos no grupo controle, indivíduos no grupo hiperuricemia ainda exibiam níveis significativamente mais baixos de MDA, após os ajustes para possíveis fatores de confusão (idade, sexo e IMC) (Tabela 4).

A avaliação da função endotelial revelou valores significativamente mais baixos de RHI no grupo hiperuricemia do que no grupo controle, mesmo após os ajustes para fatores de confusão. Os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica foram similares em ambos os grupos do estudo (Tabela 4).

Tabela 1 – Comparação das características dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p
Sexo masculino, n (%)	19 (14%)	6 (32%)	0,06
Consumo de álcool, n (%)	44 (34%)	9 (47%)	0,30
Atividade física, n (%)	19 (14%)	2 (13%)	0,93
Etnia não-branca, n (%)	83 (64%)	14 (74%)	0,40
Idade (anos)	34,00 (27,00 – 42,50)	31,00 (27,00 – 43,00)	0,93
Ácido úrico sérico (mg/dL)	4,32 ± 1,09	7,18 ± 0,67	< 0,001
Uréia sérica (mg/dL)	29,31 ± 17,02	29,73 ± 8,28	0,84
Creatinina sérica (mg/dL)	0,80 ± 0,17	0,83 ± 0,16	0,56

Valores como média ± desvio-padrão para distribuição normal ou como mediana (intervalo interquartil) para distribuição não-normal ou valores absolutos (%).
p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia.

Tabela 2 – Comparação do consumo alimentar dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*
Energia (kcal/dia)	1647,5 (1250,3 – 2099,0)	2212,2 (1543,4 – 2934,4)	0,02	0,77
Proteína (g/dia)	75,7 (63,5 – 93,9)	77,6 (67,1 – 112,8)	0,73	0,80
Carboidratos (g/dia)	196,0 (143,2 – 266,9)	296,2 (202,5 – 412,0)	0,01	0,49
Lípides (g/dia)	60,3 (44,0 – 78,9)	75,9 (47,9 – 106,1)	0,23	0,71
Ácidos graxos saturados (g/dia)	24,4 (18,4 – 31,0)	25,6 (14,9 – 29,5)	0,84	0,12
Ácidos graxos poliinsaturados (g/dia)	7,1 (5,4 – 9,6)	8,8 (6,4 – 12,2)	0,15	0,75
Ácidos graxos monoinsaturados (g/dia)	11,1 (7,5 – 15,7)	7,0 (4,2 – 9,9)	0,01	0,12
Colesterol (mg/dia)	286,7 (207,1 – 425,0)	231,6 (152,8 – 417,7)	0,18	0,12
Fibras (g/dia)	19,3 (14,9 – 25,4)	18,3 (12,7 – 19,6)	0,54	0,78
Cálcio (mg/dia)	706,6 (541,0 – 959,5)	773,1 (642,8 – 952,5)	0,46	0,55

Valores como mediana (intervalo interquartil). p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia. p*: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal.

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros antropométricos dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*	p**
Índice de massa corporal (kg/m ²)	31,80 (26,26 – 34,42)	34,15 (33,36 – 37,19)	0,006	0,003	0,008
Homens	32,30 (30,60 – 34,61)	36,53 (33,50 – 37,19)	0,03	0,04	-
Mulheres	31,68 (24,17 – 34,10)	33,90 (33,36 – 36,13)	0,04	0,05	-
Circunferência da cintura (cm)	98,75 (85,60 – 106,00)	105,60 (99,00 – 112,00)	0,05	0,03	0,12
Homens	106,00 (102,50 – 114,50)	112,25 (106,00 – 113,00)	0,19	0,18	-
Mulheres	97,00 (82,50 – 103,50)	99,50 (96,50 – 106,00)	0,26	0,38	-
Razão cintura-quadril	0,89 (0,81 – 0,94)	0,89 (0,82 – 0,93)	0,76	0,70	0,69
Homens	0,95 (0,93 – 0,96)	0,92 (0,89 – 0,95)	0,10	0,27	-
Mulheres	0,86 (0,79 – 0,92)	0,87 (0,82 – 0,93)	0,96	0,68	-
Razão cintura-estatura	0,61 (0,55 – 0,65)	0,63 (0,59 – 0,66)	0,12	0,08	0,13
Homens	0,62 (0,59 – 0,65)	0,64 (0,61 – 0,66)	0,46	0,36	-
Mulheres	0,60 (0,52 – 0,63)	0,63 (0,59 – 0,66)	0,22	0,32	-

Valores como mediana (intervalo interquartil). p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia. p*: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade.
p**: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade e sexo.

Tabela 4 – Comparação das variáveis laboratoriais, índice de hiperemia reativa e pressão arterial dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*
Variáveis Metabólicas				
Glicose (mg/dL)	86,00 (79,50 – 93,00)	87,00 (81,00 – 101,00)	0,51	0,78
Insulina (µU/mL)	12,28 (8,84 – 16,95)	12,70 (9,80 – 18,96)	0,41	0,59
HOMA-IR	2,61 (1,85 – 3,64)	2,68 (2,15 – 3,70)	0,41	0,39
Colesterol total (mg/dL)	191,35 ± 40,55	194,47 ± 30,97	0,75	0,63
HDL colesterol (mg/dL)	52,00 (43,00 – 59,00)	43,00 (39,00 – 51,00)	0,01	0,17
LDL colesterol (mg/dL)	112,00 (89,00 – 140,00)	122,00 (96,00 – 145,00)	0,41	0,47
Triglicérides (mg/dL)	98,50 (68,00 – 142,00)	132,00 (108,00 – 142,00)	0,15	0,45
Perfil Inflamatório				
PCR-us (mg/L)	0,37 (0,19 – 0,65)	0,45 (0,33 – 0,63)	0,24	0,70
Adiponectina (mg/mL)	5,65 (4,27 – 8,37)	4,02 (3,26 – 5,53)	0,04	0,11
Estresse Oxidativo				
Malondialdeído (ng/mL)	3,53 (3,10 – 4,07)	4,67 (4,03 – 5,30)	0,0004	< 0,0001
Função Endotelial				
Índice de hiperemia reativa	2,05 ± 0,46	1,68 ± 0,30	0,005	0,03
Pressão Arterial				
PA sistólica (mmHg)	119,67 (104,00 – 127,00)	121,30 (109,30 – 132,30)	0,23	0,46
PA diastólica (mmHg)	76,76 ± 11,57	78,81 ± 8,63	0,46	0,28
Frequência cardíaca (bpm)	74,00 (69,00 – 80,17)	69,00 (64,33 – 76,33)	0,10	0,16

Valores como média ± desvio-padrão para distribuição normal ou como mediana (intervalo interquartil) para distribuição não-normal. HOMA-IR, método da homeostase glicêmica de resistência à insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível; PA: pressão arterial. P: Grupo de controle versus Grupo hiperuricemia. P*: Grupo de controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal.

Levando em consideração dados de todos os participantes (n = 149), as análises de correlação do AUS com variáveis laboratoriais, pressão arterial e função endotelial revelou algumas associações significativas (Tabela 5). O AUS se associou diretamente com IMC, CC, glicose, colesterol total, LDL colesterol, TG, MDA, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Ele apresentou correlação inversa com HDL colesterol, adiponectina e RHI. Após ajustes para idade e sexo, a associação do AUS com IMC e CC permaneceu significativa. As associações positivas de AUS com triglicérides e MDA, e associações negativas com HDL colesterol, adiponectina e RHI também permaneceram significativas após ajustes para idade, sexo e IMC (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo realizado com adultos jovens e de meia-idade saudáveis, indivíduos com hiperuricemia, quando comparados àqueles sem esta condição, apresentaram maior adiposidade corporal total, maior estresse oxidativo e pior função endotelial, mesmo após os ajustes para potenciais fatores de confundimento. Na análise de correlação, após ajustes para fatores de confundimento, os níveis de AUS se associaram positivamente à adiposidade corporal, MDA, TG e LDL colesterol; e se correlacionaram negativamente com HDL colesterol, adiponectina e RHI.

Estudos transversais anteriores também observaram associação direta entre o AUS e parâmetros de adiposidade corporal total e/ou central em indivíduos apresentando características diferentes, como mulheres obesas no pós-menopausa,¹⁶ pacientes com diabetes tipo 2^{17,18} e indivíduos com idades de 18 a 70 anos sem diabetes tipo 1 ou 2.³ De forma similar, estudos epidemiológicos longitudinais realizados na população geral, observaram associação entre níveis mais altos de AUS e risco aumentado de sobrepeso/obesidade.¹⁹

Os mecanismos responsáveis pela relação entre AUS elevado e maior adiposidade corporal ainda não são completamente conhecidos. Uma possível explicação envolve o consumo de frutose. O consumo excessivo de frutose (via sacarose adicionada ou xarope de milho rico em frutose) permanece como uma das causas alimentares da hiperuricemia.²⁰ Há evidências de que a frutose causa depleção de ATP intracelular, turnover de nucleotídeos e geração de ácido úrico. A geração de ácido úrico induzida por frutose causa estresse oxidativo mitocondrial que pode, por sua vez, favorecer o acúmulo de gordura.^{21,22} Estudos experimentais também sugerem que o consumo de frutose pode facilitar o desenvolvimento de sobrepeso/obesidade através de outros mecanismos, tais como alteração na saciedade e aumento do consumo de alimentos.^{20,22} Em contrapartida, há estudos que indicam que o tecido adiposo possui abundante atividade xantina oxidoreductase (semelhantemente ao fígado) e pode gerar e secretar ácido úrico: uma propriedade que é intensificada na obesidade.²³

Tabela 5 – Correlações entre níveis séricos de ácido úrico e variáveis bioquímicas, índice de hiperemia reativa e pressão arterial (n = 149)

	Correlação		Correlação parcial*	
	r	p	r	p
Parâmetros Antropométricos				
Índice de massa corporal (kg/m ²)	0,39	< 0,0001	0,30	0,0003
Circunferência da cintura (cm)	0,43	< 0,0001	0,26	0,001
Variáveis Metabólicas				
Glicose (mg/dL)	0,21	0,01	0,25	0,08
Insulina (μU/mL)	0,01	0,94	0,03	0,82
HOMA-IR	0,07	0,62	0,07	0,64
Colesterol total (mg/dL)	0,22	0,01	0,14	0,10
HDL colesterol (mg/dL)	-0,42	< 0,0001	-0,28	0,0007
LDL colesterol (mg/dL)	0,29	0,0003	0,19	0,02
Triglicérides (mg/dL)	0,35	< 0,0001	0,21	0,01
Perfil Inflamatório				
PCR-us (mg/L)	0,11	0,23	0,16	0,10
Adiponectina (mg/mL)	-0,40	0,0005	-0,25	0,03
Estresse Oxidativo				
Malondialdeído (ng/mL)	0,28	0,04	0,31	0,03
Função Endotelial				
Índice de hiperemia reativa	-0,27	0,01	-0,25	0,02
Pressão Arterial				
PA sistólica (mmHg)	0,32	0,0001	0,16	0,06
PA diastólica (mmHg)	0,24	0,003	0,16	0,11

HOMA-IR, método da homeostase glicêmica de resistência à insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível; PA: pressão arterial. * Após o ajuste para idade e sexo (para as correlações parciais com índice de massa corporal e circunferência da cintura) ou após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal (para as outras variáveis).

Neste estudo foi observada associação direta entre o AUS e o estresse oxidativo avaliado por níveis séricos de MDA. Este achado está de acordo com a hipótese sugerida por alguns autores, de que a relação do AUS com disfunções vasculares e metabólicas é, pelo menos, parcialmente mediada por alterações no estresse oxidativo.^{21,24} Vale mencionar que a associação de ácido úrico com estresse oxidativo é complexa e pode ser paradoxal.²⁵ O ácido úrico tem a habilidade de induzir estresse oxidativo intracelular e mitocondrial, porém é um importante antioxidante presente no plasma humano²⁵ onde pode ser responsável por, cerca de dois terços da capacidade antioxidante total através da quelatação de metais e remoção de espécies reativas de oxigênio.²⁰ Entretanto, há provas de que sob condições isquêmicas e quando o AUS está acima dos níveis normais, o ácido úrico se torna pró-oxidante.²⁴⁻²⁶ A xantina oxidase, que é uma das duas isoformas interconvertíveis da xantina-oxirredutase, usa oxigênio molecular como um aceptor de elétrons, gerando ânion superóxido e outras espécies reativas de oxigênio como subprodutos, assim elevando o estresse oxidativo que pode, em última análise, contribuir para as DCV.^{24,27}

Alguns estudos, à semelhança da presente investigação, observaram que os níveis de AUS estavam relacionados positivamente com TG^{3,16,28} e negativamente com HDL

colesterol.^{3,18,28} Os mecanismos subjacentes à relação entre AUS e TG ainda são desconhecidos,²⁹ mas há algumas explicações possíveis. De acordo com uma delas, o ácido úrico pode induzir a lipogênese no fígado e pode bloquear a oxidação de ácidos graxos.^{30,31} Outros investigadores sugerem que a síntese hepática de ácidos graxos é associada à síntese “de novo” de purina, com subsequente aceleração na produção de ácido úrico.³²

No presente estudo a hiperuricemia foi associada a níveis mais baixos de adiponectina sérica. Entre os poucos estudos que avaliaram essa associação, um conduzido por Park et al.,³³ recrutou 841 mulheres na pós-menopausa, com idades a partir de 50 anos e descobriu uma relação inversa, que não foi reproduzida numa análise transversal do Tromsø Study.³⁴ Apesar de os níveis séricos de PCR-us não terem se associado significativamente com AUS, eles foram maiores em indivíduos que apresentaram hiperuricemia. Uma associação positiva entre SUA e PCR foi notada em alguns estudos realizados com octagenários,³⁵ em mulheres pós-menopausa,¹⁰ em diabéticos do tipo 2,³⁶ em pessoas mais velhas³⁷ e em crianças obesas pré-puberes.³⁸ A função endotelial comprometida observada em indivíduos com níveis mais altos de AUS no presente estudo também foi observada em estudos anteriores.^{4-6,9,11}

Entretanto, conforme mencionado anteriormente, a maior parte deles avaliou indivíduos mais velhos e mais doentes, em contraste com o presente estudo, em que foram recrutados adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

De acordo com Johnson et al.,³⁹ o ácido úrico pode ser absorvido por adipócitos, onde induz estresse oxidativo, gera mediadores inflamatórios e inibe a síntese de adiponectina.³⁹ O aumento potencial de estresse oxidativo induzido por AUS também pode favorecer resposta inflamatória e disfunção endotelial através da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico.²⁹ Há evidências de que o AUS também pode diminuir a produção de óxido nítrico através de outros mecanismos.³⁸

O presente estudo se destaca pela a cuidadosa seleção de participantes, excluindo indivíduos com características que poderiam influenciar os níveis de AUS, bem como influenciar os marcadores metabólicos e vasculares ora avaliados. Por exemplo, foram excluídos(as) mulheres na pós-menopausa e idosos, pacientes em uso de qualquer tipo de medicamentos (incluindo diuréticos) e aqueles com hipertensão, diabetes ou doença renal crônica.⁴⁰ Não está claro se o AUS aumentado é um agente causador ou simplesmente um marcador de DCV. O presente estudo agrega a informação de que mesmo em adultos jovens e de meia-idade saudáveis o AUS associa-se diretamente com o estresse oxidativo e com alterações metabólicas e vasculares capazes de aumentar o risco de DCV. Como limitação do estudo, salienta-se o desenho transversal, onde o achado de associação não implica necessariamente relação de causalidade.

Conclusões

Os resultados obtidos nesse estudo sugerem que em adultos jovens e de meia-idade saudáveis, níveis séricos mais altos de ácido úrico estão associados à adiposidade corporal, a um perfil lipídico desfavorável, estresse oxidativo, inflamação e função endotelial comprometida.

Referências

1. World Health Organization. Top 10 causes of death. Global Health Observatory 2017. [Accessed: 2018 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/gho01/15/2018>.
2. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;23;375(9711):318-28.
3. Ciarla S, Struglia M, Giorgini P, Striuli R, Necozone S, Properzi G, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2014;120(3):119-22.
4. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276-82.
5. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005;96(11):1576-8.
6. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466-71.
7. Chen Y, Xu B, Sun W, Sun J, Wang T, Xu Y, et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(8):823-32.
8. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. longitudinal association between serum uric acid and arterial stiffness: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2017;69(2):228-35.
9. Huang X, Cai X, Zheng W, Shen Y, Xie L. Relationship between uric acid and endothelial function in hypertensive patients with metabolic syndrome. *J Clin Exp Cardiol*. 2016;7:416.
10. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, Gulati R, Rihal CS, Lerman LO, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017;69(2):236-42.
11. Altuntas A, Goksu SS, Kidir V, Aydin ZD, Sezer MT. Uric acid levels are inversely correlated with endothelial function in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(7):14105-13.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Kaiser SE, Klein MRST; Obtenção de dados: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Rodrigues MLG, Valença DCT; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Rodrigues MLG, Valença DCT, Kaiser SE, Klein MRST; Análise estatística: Kaiser SE, Klein MRST; Obtenção de financiamento: Klein MRST; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Kaiser SE, Klein MRST.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a nenhuma tese ou dissertação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro sob o número de protocolo 2798-CEP/HUPE-CAAE: 0243.0.228.000-10 e 1152-CEP/HUPE - CAAE: 0039.0.228.000-08. 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.

12. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res.* 1998;18(10):1649–59.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
14. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma. without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
15. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens.* 2013;31(10):1984-90.
16. Grygiel-Górniak B, Mosor M, Marcinkowska J, Przysławski J, Nowak J. Uric acid and obesity-related phenotypes in postmenopausal women. *Mol Cell Biochem.* 2018;443(1):111-9.
17. Chen MY, Zhao CC, Li TT, Zhu Y, Yu TP, Bao YQ, et al. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2017; 7: 40009.
18. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Sabico S, Alokail MS. serum uric acid to creatinine ratio and risk of metabolic syndrome in saudi type 2 diabetic patients. *Sci Rep.* 2017;21;7(1):12104.
19. Zheng R, Chen C, Yang T, Chen Q, Lu R, Mao Y. serum uric acid levels and the risk of obesity: a longitudinal population-based epidemiological study. *Clin Lab.* 2017;1;63(10):1581-7.
20. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25-38.
21. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients.* 2017;9(4):395.
22. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(9):981.
23. Tushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem.* 2013; 20;288(38):27138-49.
24. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729-41.
25. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2008; 392(1-2):1-7.
26. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol.* 2014;2014:852954.
27. Kelley EE, Khoo NKH, Hundley NJ, Malik UZ, Freeman BA, Tarpey MM. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic Biol Med* 2010;48(4):493–8.
28. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;6(1):85.
29. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537-48.
30. Lanaspas MA, Cicerchi C, Garcia G, Li N, Roncal-Jimenez CA, Rivard CJ, Hunter B, et al. Counteracting Roles of AMP Deaminase and AMP Kinase in the Development of Fatty Liver. *PLoS One.* 2012;7(11):e48801.
31. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48): 40732-44.
32. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4:12.
33. Park JS, Kang S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC. Relationships between serum uric acid, adiponectin and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas.* 2012;73(4):344-8.
34. Solbu MD, Norvik JV, Storhaug HM, Eriksen BO, Melsom T, Eggen AE, et al. The association between adiponectin, serum uric acid and urinary markers of renal damage in the general population: cross-sectional data from the Tromsø Study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):623-34.
35. Malik R, Aneni EC, Shahrarar S, Freitas WM, Ali SS, Veledar E, et al. Elevated serum uric acid is associated with vascular inflammation but not coronary artery calcification in the healthy octogenarians: the Brazilian study on healthy aging. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(2):359-62.
36. Li ZY, Liu B, Ji Y, Zhuang XJ, Shen YD, Tian HR, et al. Association between serum uric acid levels and high sensitive C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Natl Med J China.* 2017;97(28):2181-5.
37. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1174-81.
38. Valle M, Martos R, Cañete MD, Valle R, van Donkelaar EL, Bermudo F, et al. Association of serum uric acid levels to inflammation biomarkers and endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(6):441-7.
39. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiq M, Sundaram S, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15.
40. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016; 213:4-7.



Validação da Versão Brasileira do Questionário Curto para Avaliar Conhecimento de Pacientes com Doenças Cardiovasculares (CADE-Q SV)

Validation of the Brazilian-Portuguese Version of a Short Questionnaire to Assess Knowledge in Cardiovascular Disease Patients (CADE-Q SV)

Gabriela Lima de Melo Ghisi,¹ Gabriela S. S. Chaves,² Jessica Blanco Loures,² Gabriela Moreira Bonfim,² Raquel Britto²
Toronto Rehabilitation Institute, University Health Network,¹ Toronto – Canada
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A educação é parte essencial do atendimento dos pacientes cardiovasculares, visando ao autocuidado, para reduzir os fatores de risco. Assim, uma ferramenta curta e confiável para avaliar o conhecimento dos pacientes no Brasil é necessária.

Objetivo: Traduzir, adaptar culturalmente e validar psicometricamente a versão em português do Coronary Artery Disease Education Questionnaire Short Version (CADE-Q SV).

Métodos: CADE-Q SV português foi revisado por cinco especialistas em doenças cardiovasculares bilíngues e testado em 21 pacientes, avaliando clareza dos itens por uma escala tipo Likert variando de 1 = não clara a 10 = muito clara. Foi testada psicometricamente em 200 pacientes cardiovasculares (41% mulheres; média de idade = 58,4 ± 11,6 anos). Consistência interna foi avaliada usando o Kuder-Richardson-20 (KR-20) e o alfa de Cronbach; teste-reteste de confiabilidade por meio do coeficiente de correlação intraclasse (ICC); estrutura de fatores usando análise fatorial; e validade de construto em relação ao nível educacional, renda familiar e tempo de diagnóstico.

Resultados: Todas as perguntas foram consideradas claras pelos pacientes (faixa de clareza: 7,8-9,6). O KR-20 foi de 0,70. Todos os valores ICC foram > 0,70. A análise dos fatores revelou 6 fatores, todos consistentes. A validade do construto foi sustentada por diferenças significativas nas pontuações totais por nível educacional e renda familiar ($p < 0,001$). A média geral foi de 13,08 ± 2,61. A área com maior conhecimento foi fatores de risco e menor risco psicossocial.

Conclusão: O CADE-SV português demonstrou ter boa validade e confiabilidade; podendo ser aplicado em contextos clínicos e de pesquisa, avaliando o conhecimento dos pacientes com doença cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):841-849)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Doença da Artéria Coronariana; Inquéritos e Questionários; Educação de Paciente como Assunto; Conhecimento; Escolaridade.

Abstract

Background: Patient education is an essential part of cardiovascular patients' care targeting self-management behavior to reduce risk factors and subsequent events. Herein, a short and reliable tool to assess patients' knowledge in Brazil is warranted.

Objectives: To translate, culturally-adapt and psychometrically validate the Portuguese version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire Short Version (CADE-Q SV).

Methods: The Portuguese CADE-Q SV – translated and culturally-adapted - was reviewed by five bilingual experts in cardiovascular disease. This version was then pre-tested in 21 patients, and clarity of items was checked using a Likert-type scale ranging from 1 = not clear to 10 = very clear. It was then psychometrically tested in 200 cardiovascular patients (41% women; mean age = 58.4 ± 11.6 years old). The internal consistency was assessed using Kuder-Richardson-20 (KR-20) and Cronbach's alpha, test-retest reliability through intraclass correlation coefficient (ICC), factor structure using confirmatory factor analysis, and construct validity regarding educational level, family income, and time of diagnosis.

Results: All questions were considered clear by patients (clarity range: 7.8-9.6). KR-20 was 0.70. All ICC values were > 0.70. Factor analysis revealed 6 factors, all internally consistent. Construct validity was supported by significant differences in total scores by educational level and family income ($p < 0.001$). The overall mean was 13.08 ± 2.61. The area with the highest knowledge was risk factors and the lowest was psychosocial risk.

Conclusions: The Portuguese CADE-SV was demonstrated to have good validity and reliability. This tool can be applicable in clinical and research settings, assessing cardiovascular patients' knowledge as part of an education programming. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):841-849)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Coronary Artery Disease; Surveys and Questionnaires; Patient Education as Topic; Knowledge; Educational Status.

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

Correspondência: Gabriela Lima de Melo Ghisi •

347 Rumsey Road Toronto ON M6S 5B7 – Toronto

E-mail: gabriela.meloghisi@uhn.ca

Artigo recebido em 19/03/2018, revisado em 21/05/2018, aceito em 27/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180169

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais cargas de doenças e incapacidades em todo o mundo,¹ particularmente em países de baixa e média renda (PBMR), como o Brasil.² A reabilitação cardíaca (RC) é um modelo de cuidado ambulatorial de prevenção secundária projetado para atenuar essa carga.³ Na verdade, a participação na RC demonstrou reduzir a morbidade e a mortalidade em 20%, de uma maneira custo-efetiva.⁴⁻⁷ O melhor controle dos fatores de risco, bem-estar psicossocial e comportamentos de saúde também são mostrados em PBMR com participação em RC.⁸ No entanto, há incrivelmente poucos estudos nesse cenário que mostrem o sucesso de longo prazo da RC, que depende em parte da capacidade do paciente de manter comportamentos de saúde, como a participação em atividades físicas regulares após o término do programa.^{9,10}

A educação do paciente é uma parte essencial da reabilitação de pacientes com DAC direcionados para o comportamento de autogerenciamento para reduzir fatores de risco e eventos cardíacos subsequentes.¹¹ A American Cardiovascular Society e a Canadian Cardiovascular Society incluem a educação do paciente como um indicador de qualidade da RC^{12,13} e esse componente também é recomendado no fornecimento de RC em PBMR.¹⁴ Na verdade, as metanálises de educação para pacientes cardiovasculares sugerem que isso está associado a melhora dos comportamentos de autogestão,^{9-11,15} qualidade de vida relacionada à saúde,¹⁶ reduções nos custos de saúde,¹⁶ e recorrência de eventos agudos.¹⁵

Nesse contexto, o Questionário de Educação para Doença Arterial Coronariana (CADE-Q) foi previamente desenvolvido e validado psicometricamente como uma ferramenta válida e confiável para informar os profissionais de saúde brasileiros sobre o conhecimento de seus pacientes cardiovasculares acerca da doença.¹⁷ Mais tarde, foi validado para a língua inglesa.¹⁸ Ele também tem sido usado em vários estudos, incluindo ensaios controlados randomizados.¹⁹ Embora ambas as versões tenham demonstrado boa confiabilidade e validade, o CADE-Q apresentou falta de avaliação detalhada de todos os componentes centrais da reabilitação cardíaca, como nutrição e risco psicossocial. Portanto, uma segunda versão (CADE-Q II) foi desenvolvida e validada em inglês.²⁰ No entanto, ambas as ferramentas demoram cerca de 20 minutos para serem completadas, havendo a necessidade de um instrumento curto e rápido para avaliar mais facilmente o conhecimento dos pacientes de RC na prática clínica. Esta ferramenta foi validada em inglês e é denominada CADE-Q SV.²¹ O objetivo deste estudo foi traduzir, adaptar culturalmente e validar psicometricamente uma versão do CADE-Q SV em português do Brasil.

Métodos

Design e procedimentos

O desenho deste estudo consistiu em uma série de estudos observacionais transversais. Os dados foram coletados entre setembro de 2017 e fevereiro de 2018.

Primeiro, a tradução e adaptação cultural foram realizadas. Este processo seguiu normas rigorosas aprovadas pelo autor e coautores e baseou-se no protocolo proposto por Guillemin et al.,²² (1) tradução inicial, (2) retrotradução, (3) revisão pelo comitê dessas traduções e retrotraduções, e (4) pré-teste de equivalência usando indivíduos bilíngues. A tradução inicial foi realizada por um tradutor independente, ciente dos objetivos e conceitos subjacentes ao estudo e buscou detectar ambiguidades e significados inesperados nos itens originais. A retrotradução foi realizada por um segundo tradutor, cego para os objetivos iniciais do estudo e para a versão original. Todas as versões foram revisadas por um comitê de três especialistas bilíngues. Essa versão foi pré-testada em 20 pacientes e a clareza dos itens foi verificada. Para avaliar a clareza, solicitou-se aos pacientes que classificassem cada item em uma escala do tipo Likert que varia de 1 (não claro) a 10 (muito claro). Os resultados foram utilizados para refinar a versão em português do CADE-Q SV.

Em segundo lugar, foi realizada uma validação psicométrica. A ferramenta refinada foi administrada a uma amostra maior dos atuais pacientes ambulatoriais cardiovasculares de um hospital público de Belo Horizonte, Minas Gerais. O instrumento foi aplicado por meio de autoadministração monitorada (ou seja, os pesquisadores mantiveram uma postura neutra durante a administração, respondendo a perguntas sobre a pesquisa e incentivando os participantes a responder a todas as perguntas). O questionário foi readministrado um mês após a primeira aplicação em 21 participantes selecionados aleatoriamente para avaliar a confiabilidade do teste-reteste. Os dados foram coletados entre junho e novembro de 2017.

Participantes

Para a validação psicométrica, uma amostra de conveniência de 200 pacientes ambulatoriais cardiovasculares foi recrutada. O cálculo do tamanho da amostra para essa análise foi baseado na recomendação de Hair & Anderson²³ de 10 sujeitos por item. Como o CADE-Q SV possui 20 itens, um tamanho de amostra de 200 é considerado válido. Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico cardíaco confirmado ou múltiplos fatores de risco cardiovascular. Os critérios de exclusão foram os seguintes: menores de 18 anos, analfabetos, algum comprometimento visual, cognitivo ou mental significativo que impossibilite a capacidade do participante de responder ao questionário.

Os participantes da RC foram caracterizados quanto ao sexo, idade, escolaridade, renda familiar, comorbidades, fatores clínicos de risco, história e duração da participação na RC. As características clínicas do participante foram obtidas do prontuário, e as características sociodemográficas foram autorrelatadas.

Medida: A escala CADE-Q SV

O CADE-Q SV avalia o conhecimento dos pacientes cardiovasculares sobre sua condição. Foi projetado para ser um questionário verdadeiro/falso/não sei, com 20 itens, quatro em cada domínio, como segue: condição clínica, fatores de risco, exercício, nutrição e risco psicossocial. Cada resposta correta

é igual a um ponto; portanto, a pontuação máxima possível é 20 no total, quatro por domínio e uma por item. A ferramenta foi desenvolvida em inglês e testada psicometricamente em participantes canadenses de RC.²¹ Essa ferramenta pode ser usada para adaptar qualquer tipo de intervenção educacional dirigida a pacientes cardiovasculares, não apenas em programas de RC.

Análise estatística

O SPSS versão 24.0 foi utilizado.²⁴ O nível de significância para todos os testes foi estabelecido em 0,05. As propriedades psicométricas foram testadas de acordo com as Normas Baseadas no Consenso para a seleção da taxonomia dos Instrumentos de Medição em Saúde (COSMIN).²⁵ Em primeiro lugar, a consistência interna foi avaliada pelo Kuder-Richardson-20 (KR-20) e pelo alfa de Cronbach de cada fator (com base na estrutura fatorial, descrita adiante). Para esta análise, valores iguais ou superiores a 0,70 foram considerados aceitáveis,²³ refletindo a correlação interna entre itens da mesma área.

Em segundo lugar, a estrutura fatorial foi avaliada por meio da análise fatorial confirmatória. O método do componente principal para a extração de fatores foi usado levando em consideração apenas aqueles com valores próprios > 1,0. Após a seleção dos fatores, gerou-se uma matriz de correlação, na qual as associações entre itens e fatores foram observadas por meio de cargas fatoriais superiores a 0,40 em apenas um fator.²³ O método varimax com normalização de Kaiser foi utilizado para interpretar a matriz.²⁶

Terceiro, a confiabilidade do teste-reteste foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclasse (ICC). Valores de ICC inferiores a 0,70²⁷ foram considerados itens ruins. Por fim, a validade do critério também foi avaliada comparando os escores totais do CADE-Q SV com o nível de escolaridade do participante, a renda mensal familiar e o tempo de diagnóstico, utilizando testes t para amostras independentes e correlação de Pearson. As velocidades de conclusão de itens também foram descritas.

Foi realizada uma análise descritiva do CADE-Q SV em português. Um escore médio total foi calculado para refletir o conhecimento total. Testes t de amostra independente, análise de variância unidirecional e testes do qui-quadrado foram usados como apropriado para avaliar diferenças no conhecimento total com base nas características sociodemográficas e clínicas do paciente. As variáveis contínuas foram todas distribuídas normalmente (confirmadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) e foram relatadas com média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram relatadas por números absolutos, porcentagens e, quando aplicável, intervalos de confiança.

Resultados

Características dos participantes

As características dos participantes da validação psicométrica estão descritas na Tabela 1. No total, 200 pacientes ambulatoriais cardiovasculares completaram a versão em português do CADE-Q SV, dos quais 118 (59,0%) eram do sexo masculino e a idade média era de 58,4 ± 11,6 anos.

Tradução, adaptação cultural e pré-teste

Durante o processo de tradução e adaptação cultural, observou-se que um item precisava ser adaptado para ser utilizado no contexto brasileiro (item 11). Anteriormente, este item tinha nomes de medicamentos de estatina populares na América do Norte e, como a ferramenta era usada em diferentes países, foi adaptada para que se leia “Os medicamentos de ‘estatina’ (como atorvastatina e sinvastatina) limitam a quantidade de colesterol que seu corpo absorve dos alimentos”. Com base no feedback recebido dos especialistas, incluímos dois exemplos de medicamentos populares usados no Brasil. Não foi realizada nenhuma outra adaptação. A Tabela 2 exhibe todos os itens da versão em português do CADE-Q SV.

A Tabela 2 também apresenta a clareza dos itens classificados por 21 pacientes cardiovasculares como parte do pré-teste utilizando uma escala do tipo Likert que varia de 1 (não claro) a 10 (muito claro). A clareza dos itens variou de 7,8 a 9,6 e a clareza geral do instrumento foi de 8,6 ± 3,2, o que mostra que a versão em português do CADE-Q SV estava clara para os pacientes.

Validação psicométrica

A consistência interna de toda a amostra foi avaliada pelo KR-20 (0,70). Quanto à análise fatorial, os resultados do índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO = 0,78) e dos testes de esfericidade de Bartlett ($X^2 = 490,481$, $p < 0,001$) indicaram que os dados foram adequados para análise fatorial. Seis fatores foram extraídos, representando 59,0% da variância total. Todos os fatores eram confiáveis (o alfa de Cronbach variou de 0,70 a 0,81). Esses fatores foram denominados: clínicos, fatores de risco, exercício, dieta, risco psicossocial e casos específicos. A Tabela 3 mostra as cargas fatoriais para cada item com base em cargas superiores a 0,30 em apenas um fator.

A confiabilidade do teste-reteste foi avaliada através do ICC para cada item, e os ICC para todos os itens atendem ao padrão mínimo recomendado. Em relação à validade de construto, os escores totais do CADE-Q SV foram comparados pelo nível de escolaridade do participante, renda familiar mensal e tempo de diagnóstico. Como mostra a Tabela 1, os pacientes com menor nível educacional apresentaram necessidades significativamente maiores do que aqueles com ensino superior ($p < 0,001$), e os participantes sem renda ou com menos de 1 salário mínimo tinham menor conhecimento do que os participantes que recebem 4 salários mínimos por mês ou mais ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças em relação ao tempo de diagnóstico.

O conhecimento dos pacientes cardiovasculares sobre sua condição

A Tabela 2 exhibe as médias e desvios-padrão de cada item do CADE-Q SV, bem como as pontuações totais por área. Itens com os maiores escores (ou seja, com a maior quantidade de respostas corretas) foram os seguintes: “para ajudar a controlar a pressão arterial, comer menos sal e se exercitar regularmente”, “o estresse aumenta sua chance de ter um ataque cardíaco, tanto quanto a pressão alta e diabetes” e “para ajudar a reduzir a pressão arterial, comer alimentos saudáveis com mais frequência, como legumes, frutas e grãos integrais”. Itens com

Tabela 1 – Características Sociodemográficas/Clinicas dos Participantes e escores totais e diferenças entre subgrupos (n = 200)

Característica	Pontuação Total do CADE-Q SV		
		(média ± DP)	p
Sociodemográfica			
Idade, anos (média ± DP)		58,4 ± 11,6	-
Idade dicotômica n (%)	Menos de 65 anos	132 (66,0)	13,6 ± 2,4
	65 anos ou mais	68 (34,0)	12,2 ± 2,8
Sexo n (%)	Masculino	118 (59,0)	13,3 ± 2,5
	Feminino	82 (41,0)	12,8 ± 2,8
Nível educacional n (%)	Nunca fui à escola	8 (4,0)	12,0 ± 3,2
	Menos que o ensino médio	128 (64,0)	12,5 ± 2,5
	Ensino Médio	54 (27,0)	14,1 ± 2,4
	Universidade	8 (4,0)	15,5 ± 1,2
Renda familiar mensal n (%)	Pós-graduação	2 (1,0)	17,0 ± 0,0
	Sem renda	15 (7,5)	12,6 ± 1,8
	Menos de 1 salário mínimo	98 (49,0)	12,8 ± 2,7
	Entre 1 e 3 salários mínimos	69 (34,5)	13,2 ± 2,6
	Entre 4 e 5 salários mínimos	12 (6,0)	14,2 ± 2,0
	6 ou mais salários mínimos	4 (2,0)	16,0 ± 2,0
Clinico			
Evento Cardíaco Agudo n (%)	Infarto agudo do miocárdio	113 (56,5)	13,5 ± 2,5
Comorbidades n (%)	Hipertensão	179 (89,5)	13,1 ± 2,6
	Dislipidemia	138 (69,0)	13,1 ± 2,5
	Estresse	71 (35,5)	13,1 ± 2,5
	Doença Arterial Obstrutiva Periférica	54 (27,0)	12,5 ± 3,0
	Diabetes Tipo II	53 (26,5)	13,4 ± 2,2
	Arritmia	51 (25,5)	12,4 ± 2,4
	Apneia Estável	42 (21,0)	12,9 ± 2,9
	Depressão	41 (20,5)	12,8 ± 2,4
	Obesidade	40 (20,0)	13,3 ± 2,6
	Angina instável	37 (18,5)	12,7 ± 2,2
	Tabagismo	19 (9,5)	14,4 ± 2,2
	Comportamento Alcoólico	6 (3,0)	14,5 ± 1,9
	Tempo a partir do diagnóstico		
Tempo a partir do diagnóstico, anos (média ± DP)		8,6 ± 9,1	-
Tempo a partir do diagnóstico, n (%)	Menos de 1 ano	50 (25,0)	13,6 ± 2,4
	Entre 1 e 5 anos	44 (22,0)	12,6 ± 2,8
	Entre 6 e 10 anos	23 (11,5)	12,9 ± 2,6
	Entre 11 e 15 anos	25 (12,5)	13,9 ± 2,2
	Mais de 15 anos	38 (19,0)	12,6 ± 2,6

DP: desvio padrão; Diferenças significativas entre grupos: (*) $p < 0,05$, (†) $p < 0,01$, (‡) $p < 0,001$. Nota: Renda demonstrada nos salários mínimos brasileiros. Um salário mínimo corresponde a R \$ 954,00 ou US \$ 292,95.

o menor conhecimento (ou seja, itens com as pontuações mais baixas) foram os seguintes: “as medicações com estatina (como atorvastatina e sinvastatina) limitam a quantidade de colesterol que seu corpo absorve da comida”, “apneia do sono (pausa na respiração durante o sono) pode aumentar sua chance de ter

outro ataque cardíaco” e “a única maneira eficaz de controlar o estresse é evitar pessoas que causam sentimentos desagradáveis”. A área com maior conhecimento foi a de fatores de risco e a de menor conhecimento foi a de risco psicossocial. Os pacientes demoram cerca de 10 minutos para completar a ferramenta.

Tabela 2 – Clareza (n = 21), média e Desvio Padrão dos escores do CADE-Q SV por item, taxas de conclusão do item (n = 200), ICC (n = 20) e Escores Médios por área

Área	Item	Clareza* (média ± DP)	Escore (média ± DP)	Taxas de conclusão de item (%)	ICC	Escore Médio Por área
1 – Clínico	1. A doença cardíaca só acontece em pessoas idosas que fumam ou têm colesterol alto.	8,5 ± 1,9	0,73 ± 0,45	98,5	0,75	2,38 ± 0,76
	3. Angina é dor no peito ou desconforto no seu braço, costas ou pescoço.	8,1 ± 3,0	0,75 ± 0,44	98,5	0,71	
	6. Medicamentos como ácido acetilsalicílico (AAS) ajudam a prevenir a formação de coágulos sanguíneos.	8,5 ± 2,6	0,86 ± 0,35	98,5	0,70	
	11. Os medicamentos 'estatinas' (como atorvastatina e sinvastatina) limitam a quantidade de colesterol que seu corpo absorve dos alimentos. [†]	8,8 ± 1,8	0,05 ± 0,21	98,5	0,72	
2 – Fatores de Risco	2. Mudanças no estilo de vida, como uma alimentação saudável, podem diminuir suas chances de desenvolver doenças cardíacas.	9,1 ± 1,9	0,89 ± 0,32	98,0	0,80	2,95 ± 0,88
	12. Para ajudar a controlar a pressão arterial, coma menos sal e faça exercícios regularmente.	9,5 ± 0,8	0,97 ± 0,16	98,5	0,83	
	16. Para controlar o colesterol, torne-se vegetariano e evite comer ovos.	8,7 ± 1,5	0,51 ± 0,50	98,5	0,77	
	18. Você não pode evitar o diabetes com exercícios e alimentação saudável.	8,7 ± 2,1	0,58 ± 0,49	98,5	0,85	
3 – Exercício	4. O treinamento de resistência (levantar pesos ou usar bandas elásticas) pode fortalecer os músculos e ajudar a reduzir o açúcar no sangue.	8,0 ± 2,5	0,63 ± 0,48	98,5	0,72	2,69 ± 1,01
	8. Um aquecimento antes do exercício aumenta a frequência cardíaca e diminui sua chance de ter angina.	8,8 ± 1,6	0,63 ± 0,48	98,5	0,70	
	13. Se sentir desconforto no peito durante a caminhada, acelere para ver se ele desaparece.	9,0 ± 1,6	0,86 ± 0,35	98,5	0,79	
	17. Você está se exercitando no nível certo quando sua frequência cardíaca está na zona-alvo e você ainda pode conversar confortavelmente.	8,4 ± 2,4	0,57 ± 0,50	98,5	0,80	
4 – Dieta	5. Comer mais carne e produtos lácteos é uma boa maneira de adicionar mais fibras à sua dieta.	8,1 ± 2,2	0,47 ± 0,50	98,0	0,72	2,09 ± 0,84
	9. Alimentos preparados ou processados, como sopa enlatada e bacon, geralmente têm muito sal (sódio).	8,8 ± 2,1	0,90 ± 0,30	98,5	0,98	
	14. Gordura trans é um tipo de gordura não saudável que é frequentemente encontrado em alimentos cozidos ou fritos.	7,8 ± 2,9	0,78 ± 0,41	98,5	0,74	
	20. Para ajudar a reduzir a pressão arterial, coma alimentos saudáveis com mais frequência, como legumes, frutas e grãos integrais.	9,6 ± 0,9	0,94 ± 0,24	98,5	0,94	
5 – Risco Psicossocial	7. A única maneira eficaz de gerenciar o estresse é evitar pessoas que causem sentimentos desagradáveis.	8,2 ± 3,0	0,35 ± 0,48	98,5	0,77	1,97 ± 0,70
	10. Depressão é comum após um ataque cardíaco e aumenta a chance de ter outro ataque cardíaco.	8,5 ± 2,2	0,63 ± 0,48	98,0	0,78	
	15. A apneia do sono (pausa na respiração durante o sono) pode aumentar sua chance de ter outro ataque cardíaco.	8,1 ± 2,7	0,05 ± 0,21	98,5	0,77	
	19. O estresse aumenta sua chance de ter um ataque cardíaco, tanto quanto a pressão alta e diabetes.	9,1 ± 1,4	0,94 ± 0,23	98,5	0,72	
Total		8,6 ± 3,2	13,08 ± 2,61	-	-	-

DP: desvio padrão; ICC: coeficiente de correlação intraclass; (*) A clareza foi avaliada usando uma escala do tipo Likert que varia de 1 = não claro a 10 = muito claro; (†) item culturalmente adaptado. Nota: a pontuação máxima para o item é 1 e para as áreas é 5.

Tabela 3 – Cargas fatoriais da análise fatorial confirmatória

Itens	Fator 1: casos específicos	Fator 2: Exercício	Fator 3: Dieta	Fator 4: Clínico	Fator 5: fatores de risco	Fator 6 Risco Psicossocial
10. Depressão é comum após um ataque cardíaco e aumenta a chance de ter outro ataque cardíaco.	0,47					
11. Os medicamentos 'estatinas' (como atorvastatina e sinvastatina) limitam a quantidade de colesterol que seu corpo absorve dos alimentos. [†]	0,39					
15. A apneia do sono (pausa na respiração durante o sono) pode aumentar sua chance de ter outro ataque cardíaco.	0,39					
18. Você não pode evitar o diabetes com exercícios e alimentação saudável.	0,31					
4. O treinamento de resistência (levantar pesos ou usar bandas elásticas) pode fortalecer os músculos e ajudar a reduzir o açúcar no sangue.		0,33				
8. Um aquecimento antes do exercício aumenta a frequência cardíaca e diminui sua chance de ter angina.		0,46				
13. Se sentir desconforto no peito durante a caminhada, acelere para ver se ele desaparece.		0,48				
17. Você está se exercitando no nível certo quando sua frequência cardíaca está na zona-alvo e você ainda pode conversar confortavelmente.		0,47				
5. Comer mais carne e produtos lácteos é uma boa maneira de adicionar mais fibras à sua dieta.			0,45			
9. Alimentos preparados ou processados, como sopa enlatada e bacon, geralmente têm muito sal (sódio).			0,46			
14. Gordura trans é um tipo de gordura não saudável que é frequentemente encontrado em alimentos cozidos ou fritos.			0,56			
20. Para ajudar a reduzir a pressão arterial, coma alimentos saudáveis com mais frequência, como legumes, frutas e grãos integrais.			0,38			
1. A doença cardíaca só acontece em pessoas idosas que fumam ou têm colesterol alto.				0,52		
3. Angina é dor no peito ou desconforto no seu braço, costas ou pescoço.				0,39		
6. Medicamentos como o ácido acetilsalicílico (AAS) ajudam a prevenir a formação de coágulos sanguíneos.				0,44		
2. Mudanças no estilo de vida, como uma alimentação saudável, podem diminuir suas chances de desenvolver doenças cardíacas.					0,30	
12. Para ajudar a controlar a pressão arterial, coma menos sal e faça exercícios regularmente.					0,56	
16. Para controlar o colesterol, torne-se vegetariano e evite comer ovos.					0,34	
7. A única maneira eficaz de gerenciar o estresse é evitar pessoas que causem sentimentos desagradáveis.						0,52
19. O estresse aumenta sua chance de ter um ataque cardíaco, tanto quanto a pressão alta e diabetes.						0,32
Variância	17,3	11,1	9,4	8,2	6,9	6,6
Autovalores	3,3	1,6	1,5	1,2	1,2	1,1
Alfa de Cronbach	0,73	0,81	0,79	0,70	0,71	0,70

([†]) item culturalmente adaptado.

A Tabela 1 apresenta a pontuação total por características do participante. Como mostrado, os pacientes que tiveram um infarto do miocárdio ou arritmia tinham conhecimento significativamente maior do que seus colegas ($p < 0,05$). Além disso, os participantes mais jovens (ou seja, com menos de 65 anos) tinham conhecimento significativamente maior do que os participantes com 65 anos ou mais.

Discussão

A educação é um componente central da RC e do atendimento cardíaco e é necessária para promover a compreensão do paciente sobre estratégias de prevenção secundária e adesão a essas estratégias. Aqui, uma ferramenta curta e confiável para avaliar o conhecimento de pacientes cardiovasculares - chamada CADE-Q SV - foi traduzida, adaptada culturalmente e validada psicometricamente por meio de um processo rigoroso. A consistência interna, a confiabilidade do teste-reteste, a validade do critério e a estrutura fatorial foram todas estabelecidas e demonstram a utilidade dessa ferramenta.

Os resultados deste estudo foram consistentes com os apresentados na validação original,²¹ particularmente em relação à validade de critério (correlação com nível educacional) e todas as áreas consideradas internamente consistentes ($\alpha > 0,70$). Nesta validação, existem 6 fatores, embora a ferramenta tenha 5 áreas. O novo fator foi chamado de “casos específicos” e incluiu questões relacionadas a comorbidades e diagnóstico específico que pode não ser relevante para todos os pacientes cardiovasculares (por exemplo, diabetes e apneia do sono). Pacientes adultos aprendem com base em suas necessidades pessoais e, quando a informação não é relevante para eles, podem não ter interesse em aprender sobre o assunto.^{28,29} Portanto, esses itens foram combinados em um fator e, em estudos futuros com a ferramenta, os pesquisadores devem sinalizar esses itens e ver se pacientes cardiovasculares com ou sem essas comorbidades terão o mesmo conhecimento.

A média geral, assim como as médias das áreas, foram baixas, reforçando a necessidade de estratégias educativas para o ensino de pacientes cardiovasculares, o que tem sido reforçado em publicações sobre estratégias de tratamento desses pacientes em países de baixa e média renda.¹⁴ Assim, as áreas com maior conhecimento neste estudo (fatores de risco) foram diferentes das áreas identificadas na validação original (exercício e dieta).²¹ Esse resultado era esperado, uma vez que neste estudo administramos a pesquisa em pacientes ambulatoriais cardiovasculares, enquanto o estudo original foi com pacientes de RC.

Pesquisas futuras são necessárias para estabelecer ainda mais as propriedades psicométricas da versão em português do CADE-Q SV. Em primeiro lugar, em relação às estratégias potenciais para educar pacientes cardiovasculares, deve-se determinar se a escala é sensível a mudanças (ou seja, a capacidade de resposta), como após RC ou programas educacionais. Em segundo lugar, existem outras propriedades de medida da escala que exigem avaliação, como validade de critério. Além disso, a confiabilidade do teste-reteste foi

realizada em 20 pacientes, e a literatura aponta que o número mínimo deve ser de 50²⁷. Terceiro, o tipo de amostra e o fato de os participantes terem sido recrutados em apenas um local também limitam este estudo. Portanto, o CADE-Q em português deve ser administrado em outros programas de saúde e estados brasileiros, para garantir que é adequado e tem um bom desempenho em contextos mais gerais. Finalmente, pesquisas futuras são necessárias para avaliar se a escala é sensível a mudanças, como após a participação na RC, ou para testar a implementação de novos materiais educacionais. Segundo, se o CADE-Q SV for uma ferramenta valiosa e válida para identificar diferenças de conhecimento em pacientes de RC, isso deve ser explorado.³⁰ Para este estudo, os pacientes não receberam nenhum feedback sobre seus conhecimentos; no entanto, encorajamos médicos e pesquisadores a fornecer isso aos pacientes.

Conclusões

Em conclusão, a versão em português do CADE-Q SV mostrou ter fortes propriedades psicométricas, fornecendo evidências preliminares de sua validade e confiabilidade para avaliar o conhecimento de pacientes cardiovasculares no Brasil. Espera-se que esta ferramenta possa apoiar os prestadores de cuidados de saúde e programas de RC para avaliar o conhecimento dos seus pacientes na prática clínica e promover uma maior oferta de estratégias educacionais.

O uso da versão em português do CADE-Q SV para fins clínicos e de pesquisa será gratuito e todas as informações - incluindo a ferramenta - estão disponíveis on-line em <https://cadeq.wordpress.com/>.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos alunos de graduação Ully Caproni e Thiago Martins pela ajuda na coleta de dados deste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ghisi GLM, Chaves GSS, Britto R; Obtenção de dados: Loures JB, Bonfim GM; Análise e interpretação dos dados: Ghisi GLM, Chaves GSS, Loures JB, Bonfim GM, Britto R; Análise estatística e Redação do manuscrito: Ghisi GLM, Chaves GSS; Obtenção de financiamento: Britto R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ghisi GLM, Chaves GSS, Loures JB, Bonfim GM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG e CNPq.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo 1.350.973. 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, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
2. Gaziano TA, Pagidipati N. Scaling up chronic disease prevention interventions in lower- and middle-income countries. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:317-35.
3. Hamm LF, Sanderson BK, Ades PA, Berra K, Kaminsky LA, Roitman JL, et al. Core competencies for cardiac rehabilitation/secondary prevention professionals: 2010 update: position statement of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(1):2-10.
4. Clark AM, Haykowsky M, Kryworuchko J, MacClure T, Scott J, DesMeules M, et al. A meta-analysis of randomized control trials of home-based secondary prevention programs for coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(3):261-70.
5. Davies E, Moxham TI, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):706-15.
6. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12.
7. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9629):1999-2012.
8. Turk-Adawi K, Grace SL. Narrative review comparing the benefits of, participation cardiac rehabilitation in high-, middle- and low-income countries. *Heart Lung Circ*. 2015;24(5):510-20.
9. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(5):273-81.
10. Mullen PD, Mains DA, Velez R. A meta-analysis of controlled trials of cardiac patient education. *Patient Educ Couns*. 1992;19(2):143-62.
11. 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.
12. Grace SL, Poirier P, Norris CM, Oakes GH, Somanader D, Suskin N; Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Pan-Canadian development of cardiac rehabilitation and secondary prevention quality indicators. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):945-8.
13. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J, et al; AACVPR; ACC; AHA; American College of Chest Physicians; American College of Sports Medicine; American Physical Therapy Association; Canadian Association of Cardiac Rehabilitation; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; Inter-American Heart Foundation; National Association of Clinical Nurse Specialists; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society of Thoracic Surgeons. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, American College of Sports Medicine, American Physical Therapy Association, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Inter-American Heart Foundation, National Association of Clinical Nurse Specialists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1400-33.
14. Grace SL, Turk-Adawi K, Contractor A, Atray A, Campbell NR, Derman W, et al. Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings: an International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Consensus Statement. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(3):303-22.
15. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psycho-educational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*. 1999;18(5):506-19.
16. Brown JP, Clark AM, Dalal H, Weich K, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD008895.
17. Ghisi GL, Durieux A, Manfroi WC, Herdy AH, Carvalho T, Andrade A, et al. Construction and validation of the CADE-Q for patient education in cardiac rehabilitation programs. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(6):813-22.
18. de Melo Ghisi GL, Oh P, Thomas S, Benetti M. Development and validation of an English version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q). *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):291-300.
19. Chaves GS, Ghisi GL, Grace SL, Oh P, Ribeiro AL, Britto RR. Effects of comprehensive cardiac rehabilitation on functional capacity and cardiovascular risk factors in Brazilians assisted by public health care: protocol for a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(6):592-600.
20. 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.
21. Ghisi GL, Sandison N, Oh P. Development, pilot testing and psychometric validation of a short version of the coronary artery disease education questionnaire: The CADE-Q SV. *Patient Educ Couns*. 2016;99(3):443-7.
22. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32.
23. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black W. *Multivariate data analysis*. 5th ed. New Jersey: Prentice Hall; 1998.
24. IBM Corp. (2016). *IBM SPSS statistics for windows, version 24.0*. Armonk (NY): IBM Corp.
25. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010;19(4):539-49.
26. Kaiser HF. The application of electronic computers to factor analysis. *Educ Psychol Meas*. 1960;20(1):141-51.

27. 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.
28. Ghisi G, 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.
29. Timmins F, Kaliszer M. Information needs of myocardial infarction patients. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(1):57-65.
30. Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, Evans MF, Sawula H, Oh P. Healthcare providers' awareness of the information needs of their cardiac rehabilitation patients throughout the program continuum. *Patient Educ Couns.* 2014;95(1):143-50.



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

CADE-Q SV: Prático e Relevante na Avaliação dos Pacientes com Doenças Cardiovasculares sobre a sua Condição de Saúde

CADE-Q SV: Practical and Relevant in the Assessment of Patients with Cardiovascular Diseases regarding their Health Condition

Juliana Beust de Lima

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

Minieditorial referente ao artigo: Validação da Versão Brasileira do Questionário Curto para Avaliar Conhecimento de Pacientes com Doenças Cardiovasculares (CADE-Q SV)

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de morte no mundo. Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 17,9 milhões de indivíduos morrem por ano devido à esta condição clínica.¹ No Brasil, registro da Sociedade Brasileira de Cardiologia, demonstra aumento na mortalidade ao longo dos anos, acometendo em 2017, 383.961 indivíduos.²

Tendo em vista a forte associação das DCV com morbimortalidade e o prejuízo na capacidade funcional e qualidade de vida apresentada pelos pacientes, estratégias que minimizem estes comprometimentos e se mostrem custo-efetivas devem ser implementadas. Neste cenário, a reabilitação cardiovascular (RCV) é fundamental, devendo ser integrada no tratamento global das DCV.³

A OMS defini a RCV como “o conjunto de atividades necessárias para assegurar às pessoas com DCV condição física, mental e social ótima, que lhes permita ocupar pelos seus próprios meios um lugar tão normal quanto seja possível na sociedade”.⁴ De acordo com a Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular,³ para que este processo seja possível e os objetivos atingidos, é necessária a atuação integrada de uma equipe multidisciplinar. O treinamento físico, associado ao tratamento medicamentoso, é o componente central da RCV. No entanto, a atuação dos profissionais não se restringe à elaboração do plano e aplicação dos exercícios. Atenção especial também deve ser dada a educação completa do paciente em relação à sua condição de saúde e adequado manejo dos fatores de risco, visando a adoção de um estilo de vida saudável.³ Características peculiares de cada paciente, como nível socioeconômico e educacional, podem influenciar no conhecimento prévio e na compreensão das informações fornecidas pelos profissionais. Neste sentido, ferramentas que avaliem o conhecimento do paciente sobre a sua condição de saúde são úteis e podem auxiliar os profissionais na elaboração e condução de estratégias efetivas.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Educação em Saúde; Levantamentos e Questionários; Aptidão Física; Reabilitação Cardíaca; Exercício; Prevenção e Controle.

Correspondência: Juliana Beust de Lima •
Ramiro Barcelos, 2400. CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: juliana.beustdelima@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180236

Recentemente foi publicado nesta revista a validação da versão em português do Coronary Artery Disease Education Questionnaire Short Version (CADE-Q SV).⁵ Este questionário avalia o conhecimento dos pacientes com DCV sobre a sua condição de saúde abrangendo aspectos clínicos, fatores de risco, exercício, dieta e risco psicossocial. Em relação aos questionários previamente validados (CADE-Q e CADE-Q II),^{6,7} a nova proposta mantém a avaliação de componentes centrais na RCV, diferenciando-se por ser uma ferramenta mais sucinta e possível de ser aplicada em dez minutos, conforme relatado pelos pesquisadores. O curto tempo requerido e o perfil objetivo das opções de resposta, podem favorecer a aplicabilidade deste instrumento na pesquisa e prática clínica, fornecendo informações relevantes para o melhor direcionamento de intervenções na prevenção secundária no Brasil.

Já foi demonstrado que o contexto em que o sujeito está inserido pode influenciar no seu conhecimento sobre a saúde. Em estudo prévio, utilizando a versão pioneira CADE-Q, os pesquisadores verificaram que participantes de RCV no Brasil apresentaram níveis inferiores de conhecimento sobre a sua condição do que os pacientes canadenses.⁸ No estudo mais recente de validação do CADE-Q SV, foram incluídos pacientes ambulatoriais, que não necessariamente participavam de um programa formal de RCV. A área identificada com maior conhecimento foi a de fatores de risco e a de menor pontuação a de risco psicossocial. De maneira geral, verificou-se baixo nível de conhecimento apresentado pelos pacientes, sendo que aqueles com menor nível educacional, assim como os de menor renda familiar, apresentaram necessidades significativamente maiores. Em contrapartida, características como idade menor que 65 anos e infarto prévio ou arritmia mostraram-se associados com conhecimento significativamente maior.⁶

O CADE-Q SV é um instrumento curto, válido e confiável para avaliar o conhecimento de pacientes com DCV no Brasil. Poderá ser útil na caracterização de grupos de pacientes e especialmente na identificação de necessidades específicas de cada indivíduo, possibilitando a promoção de estratégias educativas direcionadas. Sendo assim, é uma potencial ferramenta a ser utilizada na prevenção secundária, devendo ainda ser testada e administrada em diferentes programas de saúde e regiões do nosso país. Após a aplicação do questionário, recomenda-se aos profissionais o esclarecimento sobre as respostas aos pacientes, a fim de auxiliar no processo de aprendizagem e cuidados com a saúde.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs. [Internet]. [citado 16 out. 2018]. Disponível em: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. (SBC). Cardiômetro: mortes por doenças cardiovasculares no Brasil [Internet]. [citado 16 out. 2018]. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/antiores.asp>.
3. 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 suppl1):1-31.
4. Brown RA. Rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1964;270:3-46.
5. Ghisi GLM, Chaves GSS, Loures JB, Bonfim GM, Britto R. Validation of the Brazilian-Portuguese version of a short questionnaire to assess knowledge in cardiovascular disease patients (CADE-Q SV). *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(6):841-849.
6. Ghisi GL, Durieux A, Manfro WC, Herdy AH, Carvalho TD, Andrade A, et al. Construction and validation of the CADE-Q for patient education in cardiac rehabilitation programs. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(6):813-22.
7. 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.
8. Ghisi GL, Oh P, Thomas S, Benetti M. Assessment of patient knowledge of cardiac rehabilitation: Brazil vs Canada. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):255-62.



Manifestações Cardiovasculares da Doença de Erdheim-Chester: Uma série de Casos

Cardiovascular Manifestations of Erdheim-Chester's Disease: A Case Series

Isabela Bispo Santos da Silva Costa,¹ André Neder Ramires Abdo,¹ Cristina Salvadori Bittar,¹ Silvia Moulin Ribeiro Fonseca,¹ Aline Sabrina Holanda Teixeira Moraes,¹ Roberto Kalil Filho,² Juliana Pereira,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar^{1,2}

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

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

Resumo

A doença de Erdheim-Chester é uma entidade rara classificada como neoplasia mielóide inflamatória, com incidência desconhecida que ocorre preferencialmente em homens após os 50 anos de idade. Classicamente apresenta-se de forma multissistêmica, sendo sistema esquelético o mais frequentemente comprometido (90% dos pacientes), seguido do sistema geniturinário em 60% dos casos e sistema nervoso central em hipófise e diabetes insipidus em 25% dos casos. As manifestações cardiovasculares estão presentes em mais da metade dos pacientes, sendo a infiltração da aorta e o pseudotumor atrial as formas mais encontradas.

Introdução

A doença de Erdheim-Chester (DEC), descrita por William Chester em 1930, é uma desordem histiocítica classificada como membro do Grupo L³, juntamente com a histiocitose de Células de Langerhans. Comumente caracteriza-se por lesões osteoscleróticas multifocais em ossos longos que apresentam camadas de histiócitos espumosos à histologia, acompanhada ou não de infiltração histiocítica de tecidos extra-esqueléticos.¹

Sua fisiopatologia envolve o acúmulo de histiócitos clonais (CD68+) de aspecto xantomatoso nos órgãos afetados. A hiperestimulação do sistema imune pelos histiócitos causa extensa reação inflamatória local e sistêmica² decorrente da indução de senescência durante o processo de oncogênese via hiperativação da via de sinalização intracelular Ras-Raf-MEK-ERK. A presença da mutação V600E do gene BRAF está presente em até 2/3 dos pacientes.³

A maioria dos pacientes com a DEC é diagnosticada entre as idades de 40 e 70 anos, com discreto predomínio no sexo masculino.⁴ Além dos ossos longos, pode ocorrer acometimento

do sistema nervoso central (SNC), cardiovascular, pulmões, pâncreas, mama e testículos.¹ O envolvimento cardiovascular ocorre de diversas formas, sendo mais comum a fibrose periaórtica, com achado tomográfico tipicamente descrito como "aorta revestida" e é assintomática na maioria dos pacientes.⁵ A presença de comprometimento ao sistema cardiovascular está associada a um pior prognóstico,⁶ sendo imprescindível seu reconhecimento para o manejo adequado desses pacientes.

Como a doença apresenta acometimento sistêmico recomenda-se que todos os pacientes sejam investigados com: tomografia computadorizada com emissão de pósitron com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG PET-CT), ressonância magnética do encéfalo com contraste e exame detalhado da sela túrcica e ressonância magnética cardíaca (RMC).⁶ Na indisponibilidade ou quando há contraindicação à RMC, realiza-se um ecocardiograma transtorácico (ECOTT). O acometimento vascular pode ser feito de modo complementar ao 18-FDG PET-CT com angiotomografia de aorta total.

Relatos dos casos

Onze pacientes são acompanhados no nosso serviço com o diagnóstico de DEC. Desses, 4 (36,4%) apresentam acometimento cardiovascular atribuído à doença de base; 2 (18,2%) são do sexo masculino, com média de idade de 57 anos (38 a 64 anos); 2 (18,2%) pacientes apresentam manifestação cardiovascular em forma de envolvimento atrial e acometimento de aorta; 1 (9,1%) com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 40% e 1 (9,1%) acometimento isolado de aorta torácica e abdominal.

Caso 1

Sexo masculino, 63 anos, diabético e ex-fumante, foi encaminhado ao serviço de cardiologia um ano após o ECOTT evidenciar imagem ecogênica sugestiva de massa no teto do átrio direito (AD) de 2,5 x 1,3 cm no maior eixo e, aumento da espessura e densidade do septo atrial sugestivo de infiltração lipomatosa. Além disso, apresentava dilatação discreta da raiz da aorta, aorta ascendente (3,9 cm de diâmetro) e sinais de placas de ateroma em arco aórtico. A RMC complementar mostrou imagem sólida em região septal do AD projetando-se para o mediastino em posição retroaórtica e, outra imagem em região do teto do AD de 1,5 x 1,3 cm, aderida ao septo interatrial com presença de perfusão e realce heterogêneo sugestiva de linfoma. Foi realizada biópsia da lesão, entretanto o diagnóstico foi inconclusivo. Foi

Palavras-chave

Doença de Erdheim-Chester/diagnóstico, Doença de Erdheim-Chester/tratamento farmacológico, Doença de Erdheim-Chester/patologia, Doença de Erdheim-Chester/complicações, Biópsia, Prognóstico

Correspondência: Isabela Bispo Santos da Silva Costa •

Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, 391 ap 41. CEP 04014-011, Vila Mariana, SP - Brasil

E-mail: isabelabispo@yahoo.com.br, isabela.bispo@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 14/04/2018, revisado em 17/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180218

encaminhado ao serviço de hematologia, onde realizou 18-FDG PET-CT, sendo identificados acometimento ósseo, SNC e pele compatíveis com a DEC. O 18-FDG PET-CT evidenciou captação em grau moderado/acentuado nas paredes do AD, em topografia coincidentes as alterações da RMC, localizadas em teto do AD (SUV máx: 6,28) e em região do septo interatrial (SUV máx: 5,65) (Figura 1). Indicada biópsia de pele cujo anatomopatológico demonstrou acúmulo de histiócitos xantomizados na derme, sugestivo de xantelasma, S-100 negativo, CD68 positivo, CD1a negativo e BRAF V600E positivo. O paciente realizou tratamento inicial com interferon, mas por progressão de doença óssea encontra-se em uso de vemurafenibe. No 18-FDG PET-CT de seguimento, mantinha-se captação em teto de AD (SUV máx 5,7).

Caso 2

Sexo feminino, 64 anos, sem comorbidades prévias sendo acompanhada pela equipe da hematologia com diagnóstico de DEC, acometimento ósseo, linfonodos e cardiovascular evidenciado pelo exame de 18-FDG PET-CT. Apresentava hiperconcentração do radiofármaco com padrão heterogêneo nas paredes do AD (SUV máx: 5,8) e do ventrículo direito (SUV máx:5,8) e discreto espessamento/derrame pericárdico. O ECOTT realizado no serviço de cardiologia demonstrou pseudotumor atrial em imagem ecogênica em septo interatrial de 2,2 cm x 1,2 cm sugestivo de infiltração lipomatosa. A angiotomografia das artérias coronárias evidenciou escore de cálcio (Agatston) de 4, percentil 58 do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), sem redução luminal coronariana significativa. Como achado adicional descreve lesão expansiva de densidade de partes moles em teto de AD relacionado ao septo interatrial e desembocadura da veia cava inferior. A artéria do nó sinusal, o ramo da artéria coronária direita, apresentava trajeto parcial no interior da massa, além de ateromatose da aorta torácica descendente (Figura 1).

Caso 3

Sexo masculino, 38 anos, sem comorbidades prévias, com diagnóstico de DEC desde 2005, sendo descoberta através de biópsia pulmonar com histiócito CD68+, S-100 negativo, iniciou tratamento com interferon e prednisona. Em 2017, evoluiu com dispneia aos pequenos esforços NYHA III. O ECOTT identificou ventrículo esquerdo (VE) com disfunção sistólica moderada (FEVE 40%) com hipocinesia difusa, câmaras esquerdas dilatadas e sistema valvar preservado. A RMC mostrou VE com discreta dilatação com diâmetro diastólico final de 6,7 cm e diâmetro sistólico final de 5,1 cm, leve hipocinesia difusa, discreta disfunção sistólica (FEVE 46%) e realce tardio de padrão juncional entre os ventrículos. Investigado adicionalmente para descartar outras etiologias de disfunção ventricular, foi feito sorologia para doença de Chagas que resultou negativa, angiogramografia das artérias coronárias com escore de cálcio zero e ausência de redução luminal. Iniciado para tratamento de disfunção ventricular, o paciente apresentou baixa tolerância por hipotensão arterial sendo indicado reabilitação cardiopulmonar com melhora importante da dispneia.

Caso 4

Sexo feminino, 63 anos, ex-fumante, com hipotireoidismo, hipertensão arterial e dislipidemia, iniciou em 2001 com lesões cutâneas xantomatosas generalizadas. Em 2004, devido à dor abdominal realizou uma tomografia computadorizada (TC) de abdome superior com contraste demonstrando tecido hipotenuante envolvendo a aorta abdominal e seus ramos. Este promovia discreto afilamento segmentar de alguns dos vasos caracterizados por afilamento da aorta no plano da emergência das artérias renais e da artéria subclávia esquerda (Figura 2). Biópsia do tecido evidenciou pseudotumor, confirmando-se diagnóstico de DEC. A 18-FDG PET-CT demonstrou sinais de fibrose retroperitoneal envolvendo

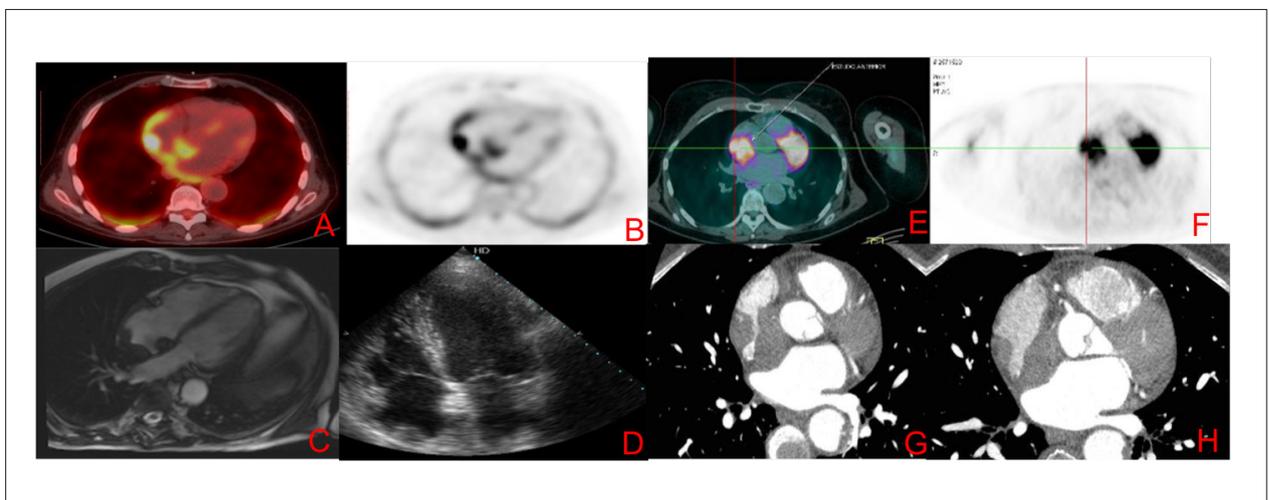


Figura 1 – As imagens A a D referem-se ao caso 1 e as imagens de E a H referem-se ao caso 2. A imagens A e B, representam imagens de 18-FDG PET-CT evidenciando lesão em teto de átrio direito. A imagem C representam imagem de RMC, cine SSFP 4 câmaras com lesão hipointensa em teto de átrio direito. A imagem D representa imagem de ecocardiograma transtorácico com imagem na mesma topografia. As imagens E e F representam 18-FDG PET-CT com lesão em átrio direito e as imagens G e H representam imagens de tomografia computadorizada com contraste evidenciando presença de lesão expansiva em átrio direito.



Figura 2 – Aorta torácica e abdominal em reconstrução 3D. B – Aorta vista em corte sagital evidenciado espessamento difuso de toda a parede com área de estreitamento em aorta infra-renal. C – Aorta torácica com espessamento parietal e a redução luminal em origem de artéria subclávia esquerda. D – Espessamento em origem das artérias renais, sem caracterizar obstrução, importante.

a aorta abdominal imediatamente acima e no nível de emergência das artérias renais. Concomitante, havia tecido infiltrativo circundando o arco aórtico, aorta descendente e artéria ilíaca comum esquerda. Inicialmente havia sido descartado acometimento cardíaco por RMC que apresentava câmaras com dimensões normais e função sistólica preservada.

Discussão

A DEC é rara e de difícil diagnóstico. Os sintomas são variados e não estão presentes em todos os pacientes. A queixa principal é dor óssea e pode haver febre, sudorese noturna, adinamia, perda de peso e entre outros sintomas.⁷ Esses sintomas não são patognomônicos, mas são úteis para a avaliação de resposta ao tratamento. A interação do serviço de cardiologia e hematologia neste cenário permite o diagnóstico e o manejo adequados do acometimento do sistema cardiovascular.

O diagnóstico definitivo é dado pela análise histológica de biópsia do tecido acometido evidenciando infiltração granulomatosa, com expressão de CD68, porém com CD1a negativo. O tratamento baseia-se na administração do interferon-alfa e como segunda linha de tratamento podem ser usados Vemurafenibe, Cladubine e Anakinase, com o objetivo de obter controle de doença.⁶

O envolvimento cardíaco na DEC confere pior prognóstico. Na maioria das vezes, ocorre de forma assintomática. Aproximadamente 75% dos pacientes com DEC apresentam algum comprometimento cardiovascular e 60% serão diagnosticados com DEC⁷ a partir de achados cardiovasculares, como nos casos 1 e 4 relatados acima. O conhecimento dos cardiologistas sobre essa doença permite o diagnóstico precoce nessas situações.

O achado cardiovascular mais característico da DEC é o envolvimento da aorta,⁵ como visto no caso 4, e a lesão cardíaca mais comum ocorre no pericárdio, com apresentação de derrame pericárdico, sendo raramente associado a tamponamento cardíaco. O miocárdio, o

endocárdio e o aparelho valvar também podem estar envolvidos. A manifestação de disfunção ventricular esquerda, a exemplo do paciente 3, é menos frequente, mas também já foi descrita anteriormente.^{7,8}

A infiltração aórtica pela DEC é visualizada na TC como "aorta revestida". Esse fenômeno decorre da infiltração periaórtica por histiócitos, predominantemente na camada adventícia.⁵ O grau de fibrose periaórtica é variável de paciente para paciente, assim como o segmento acometido. Pode ocorrer de forma simétrica, circunferencial e limitada a um segmento específico da aorta ou em todo o vaso.

A infiltração perivascular em vasos adjacentes à aorta também pode ocorrer no tronco braquiocefálico, artéria carótida esquerda, artéria subclávia esquerda, artérias coronárias, tronco pulmonar, tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artérias renais.⁷ A apresentação clínica depende de qual artéria encontra-se envolvida e seu grau de estenose. Pode ocorrer isquemia cerebral por envolvimento carotídeo, como identificado no caso 4, e infarto do miocárdio por envolvimento coronário. O acometimento das artérias renais ocorre cerca de 20%^{7,8} podendo causar estenose desses vasos e hipertensão renovascular. O tratamento é feito por angioplastia e colocação de *stent*.

A infiltração do pericárdio pode manifestar-se por espessamento pericárdico com ou sem fibrose e os sintomas variam de acordo com o grau de acometimento da doença. O envolvimento miocárdico ocorre de forma sequencial ao pericárdio e manifesta-se sob a forma de hipertrofia miocárdica, facilmente diagnosticada pelo ecocardiograma. O espessamento pode ser encontrado nos ventrículos, átrios, sulcos coronários⁷ e septo interatrial.⁹ A maioria dos pacientes apresenta envolvimento atrial, frequentemente na forma de pseudotumor, envolvendo principalmente a parede posterior atrial, muitas vezes se projetando para o átrio. Outra lesão observada é a infiltração do sulco atrioventricular direito, onde o tecido usualmente circunda ou infiltra a artéria coronária direita.¹⁰

Haroche et al.,¹¹ analisaram retrospectivamente 37 pacientes portadores de DEC com TC e RMC: 70% tinham imagem cardíaca anormal, sendo 49% com infiltração anormal das cavidades direitas, incluindo 30% com infiltração pseudotumoral do AD, como demonstrado nos casos 1 e 2 e, 19% com infiltração do sulco atrioventricular.

Hipertrofia lipomatosa do septo interatrial (HLSIA) é um diagnóstico diferencial que deve ser considerado em alguns casos, uma vez que o ECOTT muitas vezes descreve as alterações como infiltrações lipomatosas. Todos os pacientes com HLSIA apresentam captação pelo 18-FDG PET-CT, entretanto com SUV médias menores (média de 1,84).¹² A RMC é uma importante ferramenta diagnóstica na diferenciação dos achados, uma vez que consegue caracterizar melhor os tecidos. O tecido adiposo marrom é caracterizado por hipersinal nas imagens em T1 e sinal de intensidade intermediária nas imagens ponderadas em T2. Sequências específicas utilizadas para suprimir o sinal da gordura, como a triplo pulso de inversão-recuperação, permitem distinção de lesões gordurosas de outros tipos de tecido.

Em outra revisão de 53 pacientes,⁴ 17% apresentaram doença valvar sintomática, principalmente insuficiência aórtica e mitral e 3 pacientes necessitaram de troca valvar. A correção cirúrgica valvar tecnicamente é difícil devido à infiltração do tecido cardíaco adjacente.

A DEC é uma doença com prognóstico ruim, com média de sobrevida de 68% em 5 anos⁵ e diagnóstico difícil.

A escassez de pacientes contribui para o seu desconhecimento e dificuldade no desenvolvimento de estudos randomizados. Com esta série de casos, relatamos a maior casuística brasileira, com enfoque no acometimento cardiovascular, visando contribuir com o conhecimento desta rara e complexa doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e redação do manuscrito: Costa IBSS, Abdo ANR, Bittar CS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA; análise e interpretação dos dados: Costa IBSS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira J, Hajjar LA

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. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalos G, Berti A, Dagna L. Erdheim-Chester Disease. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):223-9.
2. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvoschi V, Parizot C, Larson M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood.* 2011;117(10):2783-90.
3. Cangi MC, Biavasco R, Cavalli G, Gercessini G, Campochiaro C, Dal-Cin E, et al. BRAFV600E-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1596-602.
4. Arnaud L, Hervier B, Nelly A, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778-82.
5. Roei D, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Sep; 8:137.
6. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estradas-Verces J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2014;124(4):483-92.
7. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z, Cohen-Aulbart F, Hervier B, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(4):412.
8. Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chaleimew N, Cacoub B, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):371-92.
9. Raptis DA, Raptis CA, Jokerst C, Bhalla S: Erdheim-Chester Disease With Interatrial Septum Involvement. *J Thorac Imaging.* 2011;27(5):W105-W107.
10. Gianfreda D, Palumbo AA, Rossi E, Buttarelli L, Manari G, Martini C, et al. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: an MRI study. *Blood.* 2016;128(20):2468-71.
11. Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation.* 2009;119(25):e597-8.
12. Maurer AH, Burshteyn M, Adler LP, Steiner RM. How to differentiate benign versus malignant cardiac and paracardiac 18FDG uptake at oncologic PET/CT. *Radiographics.* 2011;31(5):1287-305.
13. Pagé M, Quarto C, Mancuso E, Mohiaddin RH. Metabolically Active Brown Fat Mimicking Pericardial Metastasis on PET/CT: The Discriminating Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):1039.e15-7.



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

Morte Súbita no Atleta Jovem Brasileiro: Não Será Hora de Criarmos um Registro Genuinamente Nacional?

Sudden Death in Young Brazilian Athletes: Isn't It Time We Created a Genuinely National Register?

Lucas Helal,^{1,2} Filipe Ferrari,^{1,3} Ricardo Stein^{2,3,4}

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Atletas jovens (≤ 35 anos), com doenças cardiovasculares de diagnóstico conhecido ou não, podem morrer subitamente em atividades competitivas, fato este que pode causar grande impacto na mídia e na sociedade. Embora apresentem risco relativo aproximadamente duas vezes maior em comparação com seus pares não-atletas, a incidência absoluta de morte súbita (MS) é baixa. Entre entidades médicas no mundo todo, é consenso que a detecção precoce dos fatores causais é muito desejável, mas há debate em relação aos diferentes esquemas de rastreamento para esse fim. No Brasil, a recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia espelha-se nas diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC), segundo as quais o exame clínico aliado a um eletrocardiograma de repouso de 12 derivações é indicado, independentemente da presença de fatores de risco. A possibilidade de rastreamento genético também existe, uma vez que a maior parte das entidades clínicas causadoras de MS no esporte em jovens atletas se relaciona com o genótipo. Por fim, considerando a diversidade de modalidades esportivas praticadas, e sendo a população brasileira muito miscigenada, salientamos a necessidade de um registro nacional de casos.

Introdução

A morte súbita (MS) em atletas jovens (com menos de 35 anos) é um evento peculiar. Muito embora de rara frequência, casos têm sido divulgados pela mídia de grande alcance, e isso tem o potencial de promover impacto, tanto nos órgãos de saúde quanto na sociedade civil. O sentimento contra-intuitivo de que indivíduos jovens, presumivelmente assintomáticos e com aptidão física acima da média possam morrer subitamente durante a prática esportiva tem uma poderosa penetração social, sobretudo quando são afetados atletas de elite.

Pessoas envolvidas em atividades competitivas intensas têm risco relativo de MS quase duas vezes maior que seus pares

de mesma idade e não-atletas, embora a incidência absoluta seja muito baixa - 0,5 a 2 eventos/100.000 atletas/ano.¹ Usualmente, entidades clínicas cardíacas ou vasculares, de diagnóstico conhecido ou não, são as causas de MS mais prevalentes, sendo a participação em eventos esportivos o fator desencadeador da sua ocorrência. As mais frequentes são de origem genética e de caráter hereditário, podendo ser estruturais (e.g., miocardiopatias) ou não (e.g., canalopatias). Por outro lado, as doenças da aorta (e.g. Síndrome de Marfan) e a doença arterial coronariana são menos prevalentes, mas também têm sido descritas nesta faixa etária.² A partir de evidências não relacionadas ao exercício, fatores causais externos também podem ser cogitados. Por exemplo, o uso de drogas estimulantes do sistema nervoso central e de esteroides anabolizantes parece aumentar o risco de MS em adultos,^{3,4} sendo plausível levantar a hipótese de que atletas expostos a estes fatores de risco possam incrementar tal estatística.

Em relação à sua prevenção, alguma taxa de sucesso pode ser alcançada se a doença for detectada em tempo. Algumas enfermidades têm tratamento disponível e, em certas ocasiões, pode haver decisão médica de suspender a participação do atleta no esporte competitivo (desqualificação), oferecendo-lhe proteção. Por isso, sempre que possível, a detecção precoce de tais doenças deve ser realizada. No entanto, as sociedades médicas de países diversos recomendam esquemas de rastreamento distintos.^{5,6} Uma vez que a etiologia dos fatores causadores pode variar conforme a geografia, etnia, modalidade esportiva, herança genética e idade, este ponto de vista visa a discutir a necessidade de um registro nacional de casos, para que a melhor estratégia de prevenção e detecção precoce possa ser traçada no Brasil – uma ideia já mencionada há sete anos neste mesmo periódico.⁷

Esquemas de rastreamento propostos e a ausência de um registro brasileiro

Em 2011, Peidro, Froelicher e Stein publicaram um ponto de vista discutindo particularidades de exames pré-participação (EPP) para prevenção de MS em atletas jovens na Argentina e no Brasil.⁷ Naquele momento, frente às experiências vividas pelas comunidades americana e italiana em relação à efetividade dos diferentes algoritmos de decisão, foi sugerida a necessidade de registros nacionais (Argentina e Brasil) para casos de MS. Desde então, muito pouco foi realizado, e a recomendação nacional não é feita

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Atletas; Adolescente; Esportes Juvenis; Morte Súbita Cardíaca; Genótipo.

Correspondência: Ricardo Stein •

João Caetano, 20/402. CEP 90470-260, Petrópolis, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: rstein@cardiol.br, kuqui.r@gmail.com

Artigo recebido em 16/04/2018, revisado em 12/06/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180207

com base em dados locais, nem com evidências robustas, quais sejam: a) identificação da prevalência de MS e suas causas; b) idealmente, posterior avaliação da eficácia de possíveis estratégias de rastreamento, por meio de ensaios clínicos randomizados; c) avaliação da tecnologia em saúde (ATS) do esquema a ser proposto.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE) recomendam, conjuntamente, o mesmo esquema de rastreamento que a *European Society of Cardiology* (ESC):^{6,8} anamnese, exame físico e eletrocardiograma de repouso de 12 derivações (ECG), independentemente da presença ou não de fatores de risco. O esquema proposto pela ESC é fortemente influenciado pelas evidências observacionais produzidas na Itália. Inicialmente, foi verificado que jovens atletas da região do Vêneto, em comparação com outras regiões do mundo, apresentavam risco elevado de MS durante a prática esportiva competitiva.⁹ Em 2006, Corrado et al.,¹⁰ destacaram, nessa região, a alta prevalência de displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD), e levantaram a hipótese de que desqualificar atletas com seu diagnóstico ou suspeita (ou de doenças semelhantes) seria eficaz em reduzir mortalidade por MS em eventos esportivos.¹⁰ Tais achados intensificaram a discussão sobre a implementação de um esquema específico, que tornaria obrigatório o ECG, juntamente com a anamnese e o exame físico, no rastreamento de qualquer pessoa a se engajar em um programa de exercício físico competitivo e estruturado. Dois anos depois e críticas à parte, através de publicação clássica do mesmo grupo de pesquisadores, o esquema foi testado e demonstrou redução de 89% dos casos de MS em atividades competitivas envolvendo atletas jovens naquele país.¹¹ Por sinal, há mais de duas décadas o EPP é obrigatório para todo atleta amador ou profissional regulamentado na Itália, sendo que uma lei federal rege todas as entidades esportivas regulatórias.¹²

Por outro lado, a conduta conjunta recomendada pelo *American College of Cardiology* (ACC) e pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM) retira a obrigatoriedade do ECG, sob o argumento de que a incidência anual de MS nos Estados Unidos (EUA) seria muito menor do que a verificada na Itália.⁵ Além disso, reiteram que a especificidade subótima do ECG para detectar anomalias em atletas pode resultar em um número muito elevado de resultados falsos-positivos. Nesse particular, as consequências globais de um resultado falso-positivo¹³ podem culminar em investigação excessiva (e.g., ecocardiograma, ressonância cardíaca, entre outros exames), gerando custos financeiros e pessoais indesejáveis; ou mesmo desqualificação inapropriada. No entanto, indo de encontro à sustentação das entidades americanas supracitadas, uma análise de custo-efetividade feita por um grupo de Stanford¹⁴ apontou que a inclusão do ECG ao exame clínico preveniria 2,09 mortes adicionais para cada 1000 atletas, com custo individual estimado de 89 dólares americanos por exame e estimativa de custo-efetividade de aproximadamente 43 mil dólares por anos ajustados por qualidade (QALY).

Para o Brasil, estes dados são particularmente importantes, uma vez que, neste exato momento, o Ministério da Saúde discute, tanto junto ao Congresso Nacional quanto

às entidades acadêmicas que realizam ATS, o limiar de disposição a pagar por tecnologia adicionada. Não se sabendo, até o momento, quão acomodável ao orçamento público é o custo de adição de uma tecnologia em saúde a ser ofertada por QALY, parece-nos muito importante que a tomada de decisão no Brasil seja feita com base no conhecimento das estatísticas locais, o que, novamente, evidencia a necessidade de um registro nacional de MS em jovens atletas adequadamente conduzido.

Porque um registro nacional é necessário

Dado que a etiologia da MS no esporte em jovens atletas é diversa, com influência regional e genética, a identificação das prevalências locais é de suma importância para a tomada de decisão com base em evidências. Por exemplo, a etnia tem influência sobre a incidência de MS em jovens atletas. Nos EUA, em atletas negros de ligas de basquetebol e futebol americano, verificou-se incidência aumentada de MS em relação a outros estratos étnicos, tendo como causa, no mais das vezes, a miocardiopatia hipertrófica (MCH).¹⁵ Dados de autópsias realizadas naquele país mostraram que atletas negros morreram duas vezes mais por MCH do que atletas brancos (20% vs. 10%).¹⁶ Tais informações permitem supor uma possível divergência no quadro de apresentação da MCH em diferentes etnias, podendo ser mais maligna em indivíduos negros.

Por sinal, em pelo menos 50% das vezes, a MCH se apresenta como uma doença autossômica dominante monogênica. Sua prevalência global é tradicionalmente estimada em 1:500 indivíduos,¹⁷ mas dados mais recentes apontam que ela pode ser ainda mais frequente do que o estabelecido no passado, e tais dados são corroborados pelos avanços da pesquisa genética.¹⁸ No Brasil, a frequência da MCH não é solidamente conhecida. Nesse particular, é nossa opinião que essa enfermidade serve como um exemplo da importância do ECG no cenário do atleta competitivo, uma vez que a suspeita dessa doença pode surgir através desse exame em um percentual elevado dos casos. Aliás, alterações no segmento ST, na onda T, assim como a presença de ondas Q patológicas,¹⁹ servem como sinais de alerta e, a partir disso, exames mais elaborados (de maior valor preditivo positivo) podem ser solicitados em um cenário de maior probabilidade diagnóstica pré-teste.

Quando do diagnóstico (clínico e/ou molecular), a ablação septal, a miectomia, e/ou a disponibilização de um cardiodesfibrilador implantável (CDI) podem ser indicados. Da mesma forma, mas somente em casos bem selecionados, o afastamento de atividades competitivas pode ser o desfecho final para carreira do atleta.^{20,21} No que diz respeito à etnia da população brasileira, a qual é extremamente miscigenada e com grande prevalência de negros,²² o conhecimento de causas de MS em atletas brasileiros dessa raça nos parece muito importante para a estratificação do risco desses indivíduos.

Em relação às causas de MS por distúrbios nos canais iônicos, o rastreamento genético,²³ já levantado pela diretriz da SBC de 2013,⁸ tem sido sugerido como estratégia possível para auxiliar na prevenção (nota dos autores: quando bem indicada), dada a alta contribuição do fator genético para a

Prevalência geral de MS no esporte em jovens atletas;
Prevalência de MS no esporte em jovens atletas, por modalidade esportiva, por <i>status</i> sociodemográfico e por etnia;
Incidência anual absoluta de MS no esporte;
Incidência anual absoluta de MS no esporte, por modalidade esportiva, por <i>status</i> sociodemográfico e por etnia;
Prevalência de possíveis causas de MS (e.g., laudo de necropsia, <i>causa mortis</i> , etc.), com levantamento de indicadores sócio-demográficos e história clínica do paciente.

Figura 1 – Proposição de estatísticas a serem levantadas por um registro nacional de casos de MS no esporte competitivo em jovens atletas. MS: morte súbita.

ocorrência do evento.²⁴ Por sinal, algumas mutações malignas já são conhecidas em genes causadores da Síndrome do QT longo (SQTL), Síndrome do QT curto, Síndrome de Brugada e na taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).^{25,26} Aqui, gostaríamos de salientar que, por mais que o mapeamento molecular esteja acessível e o aprimoramento técnico através do sequenciamento de nova geração seja uma realidade em nosso país, ainda não existe uma cultura médica para sua solicitação, mesmo em cenários clínicos mais sólidos (e.g., rastreamento para neoplasia mamária e a associação com genes da linhagem BRCA).²⁷ Aliás, para que ela seja formalmente estimulada no EPP por entidades médicas, o conhecimento das prevalências torna-se necessário, a fim de que a tecnologia seja submetida ao processo de ATS, o qual é semelhante aos já realizados para outras entidades clínicas.²⁸

A modalidade esportiva praticada também tem peso sobre a construção de um algoritmo de decisão para EPP e prevenção de MS em jovens atletas. Por exemplo, nos Estados Unidos a prevalência de MS é maior no basquetebol e no futebol americano.²⁹ Por sua vez, na Europa, a MS em atletas jovens é mais frequente no futebol de campo.³⁰ Como curiosidade, em esportes de combate (que envolvem traumas de alta energia) ou em esportes em que há a interação com artefatos em alta velocidade (por exemplo, beisebol), a preocupação com o *commotio cordis* (arritmia maligna desencadeada por trauma direto no tórax anterior) deve estar presente.³¹ Até onde temos informação, dados relacionados ao *commotio cordis* são inexistentes nas estatísticas brasileiras.

Futuras direções

Com o exposto anteriormente, identificamos alguns pontos ainda desconhecidos que necessitam de investigação prioritária para definições de estratégias de rastreamento, prevenção e regulamentação nacional, os quais são essenciais

para o processo de ATS e podem ser alcançados através de um registro genuinamente brasileiro (Figura 1).

Salientamos o papel central que os órgãos públicos financiadores da pesquisa no Brasil têm para que um registro possa ser realizado. A abertura de editais de fomento específicos para tal nos parece aplicável, preferencialmente de caráter multicêntrico e com o compartilhamento público dos dados. Até o momento, na ausência de interesse por parte de pesquisadores independentes, o Estado ainda não se posicionou e não facilitou a implementação de uma estratégia viável para um registro nacional, o que consideramos ser um passo muito importante.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Helal L, Ferrari F, Stein R.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses de nenhuma origem pertinentes a esse trabalho.

Fontes de financiamento

Lucas Helal recebe suporte financeiro para dedicação exclusiva à pesquisa pela CAPES. Ricardo Stein é Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Filipe Ferrari pelo Programa de pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1064-75.
2. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):204-14.
3. Morentin B, Ballesteros J, Callado LF, Meana JJ. Recent cocaine use is a significant risk factor for sudden cardiovascular death in 15-49-year-old subjects: a forensic case-control study. *Addiction*. 2014;109(12):2071-8.
4. Frati P, Busardo FP, Cipolloni L, Dominici ED, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) related deaths: autopsic, histopathological and toxicological findings. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):146-59.
5. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e267-72.
6. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31(2):243-59.
7. Peidro R, Froelicher V, Stein R. Pre-participation screening of the young athlete: is this the time for an agreement? *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):e50-2.
8. Monteiro VCL, Silva JAdO, Oliveira RB, Frangipani BJ, Dearo PR, Previdelli AN, et al. Evaluation of food intake in patients with mucopolysaccharidosis. *Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr*. 2018;43:1-7.
9. Pelliccia A, Maron BJ. Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: Perspectives from the 30-year Italian experience. *Am J Cardiol*. 1995;75(12):827-9.
10. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296(13):1593-601.
11. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1981-9.
12. Lakhdar N, Denguezli M, Zaouali M, Zbidi A, Tabka Z, Bouassida A. Six months training alone or combined with diet alters HOMA-AD, HOMA-IR and plasma and adipose tissue adiponectin in obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(5):373-9.
13. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet*. 2002;359(9309):881-4.
14. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, Hlatky MA, Ashley EA. Cost-effectiveness of preparticipation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):276-86.
15. Maron BJ, Carney KP, Lever HM, Lewis JF, Barac I, Casey SA, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):974-80.
16. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
17. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
18. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
19. Kelly BS, Mattu A, Brady WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: electrocardiographic manifestations and other important considerations for the emergency physician. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):72-9.
20. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
21. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
22. Olesen J, Ringholm S, Nielsen MM, Brandt CT, Pedersen JT, Halling JF, et al. Role of PGC-1alpha in exercise training- and resveratrol-induced prevention of age-associated inflammation. *Exp Gerontol*. 2013;48(11):1274-84.
23. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109.
24. Garfinkel AC, Seidman JG, Seidman CE. Genetic Pathogenesis of Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2018;14(2):139-46.
25. Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)*. 2017;6(1):pii:E7.
26. Crotti L, Kotta MC. The role of genetics in primary ventricular fibrillation, inherited channelopathies and cardiomyopathies. *Int J Cardiol*. 2017;237:45-8.
27. Ewald IP, Cossio SL, Palmero EI, Pinheiro M, Nascimento IL, Machado TM, et al. BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Brazilian individuals with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Genet Mol Biol*. 2016;39(2):223-31.
28. Ingles J, McCaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98(8):625-30.
29. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
30. Higgins JP, Andino A. Soccer and sudden cardiac death in young competitive athletes: a review. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)*. 2013;2013:967183.
31. Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, Estes NA 3rd, Link MS. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA*. 2002;287(9):1142-6.



Caso 6 - Mulher Portadora de Cardiopatia Isquêmica Internada por Dor Torácica e Choque

Case 6 – Woman with Ischemic Heart Disease Admitted due to Chest Pain and Shock

Rafael Amorim Belo Nunes, Hilda Sara Montero Ramirez, Vera Demarchi Aiello

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

Mulher de 67 anos procurou atendimento médico de emergência com queixa de dor precordial prolongada.

Em abril de 2009 a paciente havia apresentado dor precordial prolongada e na ocasião procurou atendimento médico. Foi hospitalizada, e recebeu o diagnóstico de ter sofrido infarto do miocárdio.

A paciente era portadora de hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia e tabagista.

Na evolução, depois do infarto do miocárdio, foi submetida à cinecoronariografia, a qual revelou presença de lesões de 70% na artéria coronária direita, descendente anterior e circunflexa. A ventriculografia esquerda revelou acinesia apical com sinais de trombo intracavitário nessa região.

O ecocardiograma (maio de 2009) revelou disfunção ventricular acentuada por hipocinesia difusa, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 28%.

Foi recomendado o tratamento clínico e medicamentoso.

A paciente evoluiu sem apresentar sintomas até outubro de 2009 quando apresentou quadro de acidente vascular cerebral, com seqüela motora.

Em 30 de dezembro de 2009 a paciente apresentou dor precordial intensa que perdurou por uma hora e procurou atendimento médico.

O exame físico revelou frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto, pressão arterial 100/60 mmHg. A semiologia pulmonar foi normal. O exame do coração revelou sopro sistólico ++/6+ em área mitral. O restante do exame físico foi normal.

O eletrocardiograma (1h 19 min; 30 dez 2009) revelou ritmo sinusal, frequência de 103 bpm, intervalo PR 122 ms, duração de QRS 159 ms, intervalo QT 367 ms, e QT corrigido

480 ms. Havia sobrecarga atrial esquerda, baixa voltagem dos complexos QRS plano frontal, provável área eletricamente inativa inferior e bloqueio de ramo esquerdo (Figura 1)

A radiografia do tórax revelou grande derrame pleural em hemitórax direito.

Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina 13 g/dL, hematócrito 40%, VCM 91 fL, leucócitos 12400/mm³ (66% neutrófilos, 1% eosinófilos, 1% basófilos, 19% linfócitos e 13% monócitos), plaquetas 421000/mm³, colesterol total 228 mg/dL, HDL-colesterol 35 mg/dL, LDL-colesterol 162 mg/dL, triglicérides 157 mg/dL, CK-MB massa 5,63 ng/mL, troponina I 0,21 ng/mL, ureia 33 mg/dL, creatinina 0,66 mg/dL, sódio 137 mEq/L, potássio 3,4 mEq/L. A gasometria venosa revelou pH 7,46, pCO₂ 39,3 mmHg, pO₂ 36,3 mmHg, saturação de O₂ 62,7%, bicarbonato 27,7 mEq/L e excesso de bases 4,1 mEq/L.

Cerca de duas horas após a internação apresentou convulsões e parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso, revertida em 5 min.

O eletrocardiograma após a parada cardíaca (4 h e 18 min; 30 dez 2009) revelou frequência de 64 bpm, ausência de ondas P, bloqueio de ramo esquerdo. A alteração do complexo QRS, em relação ao traçado anterior, foi a positivação do complexo QRS na derivação V₆ (Figura 2).

Apresentou nova parada cardíaca 20 min mais tarde, que também foi revertida. Depois de meia hora, novo episódio de parada cardíaca ocorreu, este irreversível e a paciente faleceu (5h 45 min; 30 dez 2009).

Aspectos clínicos

Trata-se de mulher de 67 anos com fatores de risco cardiovasculares e miocardiopatia isquêmica com grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. O cateterismo cardíaco revelou doença coronariana multiarterial e acinesia apical com trombo intracavitário. Durante o acompanhamento ambulatorial, optou-se pelo tratamento clínico, possivelmente influenciado pelo status clínico da paciente, assim como pelas características da anatomia coronariana.

A indicação do tratamento cirúrgico com revascularização do miocárdio em pacientes coronariopatas com insuficiência cardíaca e grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ainda é motivo de debate, mas dados recentes derivados do estudo STICH sugerem benefício na sobrevida em longo prazo nos pacientes submetidos à revascularização miocárdica.¹

Durante o seguimento no mês de outubro de 2009, a paciente apresentou quadro sugestivo de acidente vascular encefálico que pode ter sido de origem aterotrombótica em

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Infarto do Miocárdio; Dor no Peito; Cateterismo Cardíaco; Tromboembolismo; Choque Cardiogênico.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: demarchi@cardiol.br, anpvera@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/10/2018, revisado em 05/10/2018, aceito em 09/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20180231

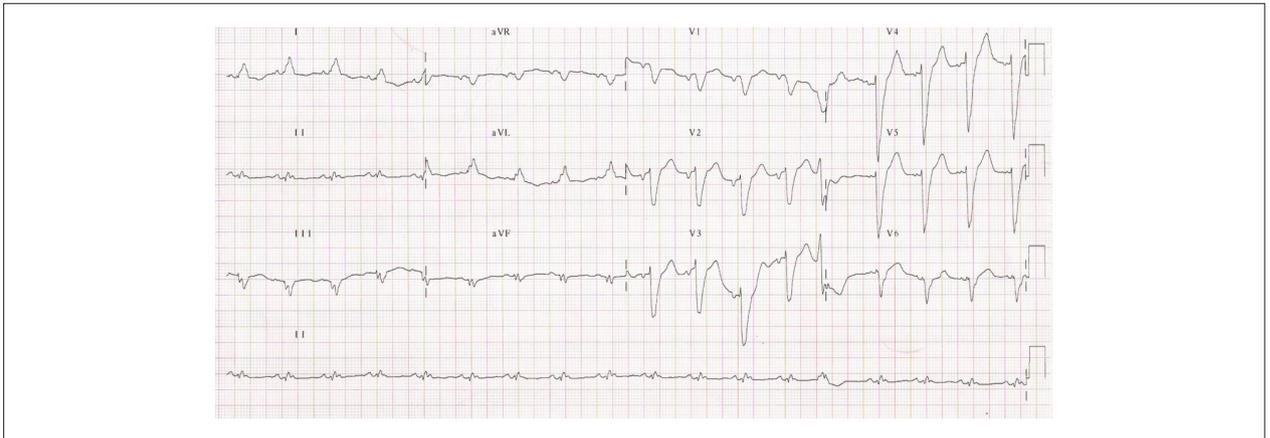


Figura 1 – Eletrocardiograma – Ritmo sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal, área eletricamente inativa em parede inferior e bloqueio de ramo esquerdo.

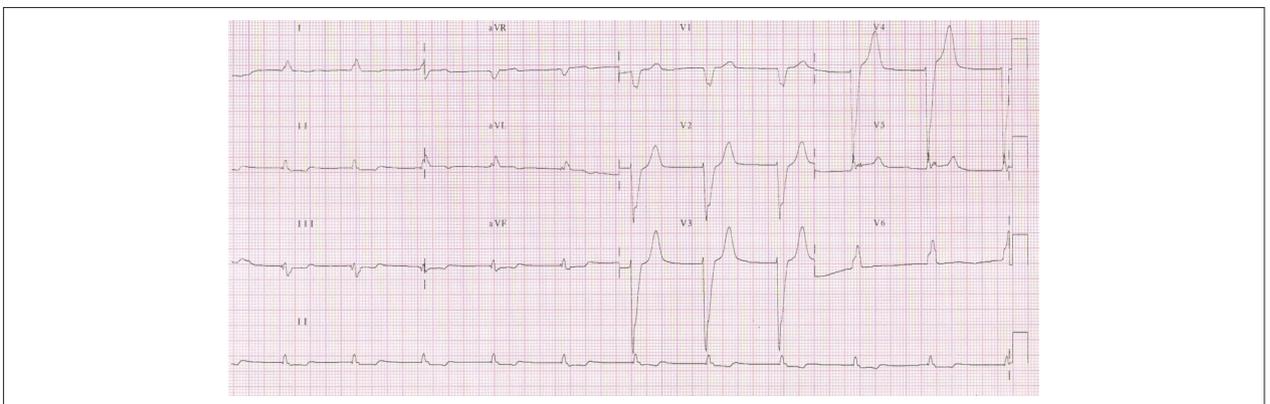


Figura 2 – Eletrocardiograma – Ritmo sinusal, bloqueio de ramo esquerdo e ondas T positivas em derivação de QRS também positivo.

função dos múltiplos fatores de riscos cardiovasculares ou de fonte cardioembólica associada a trombos intracavitários.

Em dezembro de 2009 a paciente foi admitida no serviço de emergência com dor torácica aguda. Apresentava-se discreta taquicárdica e com pressão arterial sistólica limítrofe de 100 mmHg. O eletrocardiograma revelou taquicardia sinusal, sobrecarga atrial esquerda e bloqueio de ramo esquerdo.

Em pacientes com dor torácica aguda e eletrocardiograma com bloqueio de ramo esquerdo agudo ou indeterminado devemos considerar, em especial na vigência de instabilidade hemodinâmica, a possibilidade de infarto agudo do miocárdio. Critérios como aquele proposto por Sgarbossa et al.,² e Smith et al.,³ modificado por outros autores podem contribuir para melhora da acurácia diagnóstica neste contexto.^{2,3} Entretanto, devemos considerar que a ocorrência de bloqueio de ramo esquerdo é, mais comumente, um marcador de doença cardíaca estrutural prévia.

A paciente apresentou parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso (AESP) com pouco tempo após a admissão hospitalar. No infarto agudo do miocárdio, a AESP pode ocorrer em pacientes com grave disfunção ventricular e choque cardiogênico e/ou complicações mecânicas

como ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo com tamponamento cardíaco, ruptura e/ou disfunção grave do músculo papilar e comunicação interventricular aguda.

Outras condições devem ser consideradas em pacientes com dor torácica aguda que apresentam rápida deterioração clínica como a dissecação aórtica e a tromboembolia pulmonar. A radiografia de tórax revelou derrame pleural volumoso em hemitórax direito, apesar deste achado não ter sido prontamente evidenciado durante o exame físico. Na paciente em questão, o derrame pleural pode ser decorrente de descompensação da insuficiência cardíaca crônica, mas também pode estar associada a outras afecções como doenças reumatológicas, tuberculose ou carcinomatose pleural por neoplasias. As duas últimas condições citadas não são infrequentes em pacientes com cardiopatias crônicas. Adicionalmente, derrames pleurais volumosos, em algumas condições, podem coexistir com acometimento pericárdico e consequente tamponamento cardíaco.⁴ Derrame pleural também pode estar presente em pacientes com aortopatias agudas como dissecação da aorta e úlcera aórtica com rotura associada, mas normalmente o derrame mais frequente está localizado no espaço pleural esquerdo em função da anatomia aórtica. (Dra. Hilda Sara Montero Ramirez)

Correlação Anatomoclínica

Hipótese principal: Infarto agudo do miocárdio complicado por choque cardiogênico. (**Dra. Hilda Sara Montero Ramirez**)

Diagnósticos diferenciais: Tamponamento cardíaco, Tromboembolismo pulmonar e Dissecção da aorta. (**Hilda Sara Montero Ramirez**)

Necrópsia

O coração pesou 422g e tinha volume aumentado, mostrando aos cortes (eixo curto dos ventrículos) infarto do miocárdio transmural cicatrizado nas paredes anterior e septal do ventrículo esquerdo. Havia afilamento e fibrose das paredes acometidas, com aneurisma ântero-apical e trombo no ápice (Figura 3). Encontramos ainda sinais de tromboembolismo sistêmico prévio com infartos antigos renais e cerebrais, estes últimos cavitados e acometendo regiões temporal e occipital do hemisfério cerebral esquerdo.

O comprometimento aterosclerótico de aorta e artérias coronárias era de grau acentuado, com placas ulceradas na aorta e obstruções maiores de 70% em terços inicial e médio do ramo interventricular anterior da coronária esquerda e entre 50 e 70% no ramo circunflexo da mesma artéria e na coronária direita.

Sinais de insuficiência cardíaca congestiva foram encontrados em pulmões e em fígado.

A causa terminal do óbito foi tromboembolismo pulmonar à direita, com infartos em organização na base pulmonar (Figura 4). A pleura direita exibia depósitos de fibrina e no exame histológico havia pleurite fibrinosa aguda (Figura 5). Havia derrame pleural também à direita (500ml de líquido citrino) (**Profa. Dra. Vera D. Aiello**).

Diagnósticos anatomopatológicos

- Cardiopatia isquêmica com infartos transmurais cicatrizados em parede anterior e em septo ventricular e aneurisma ântero-septal.
- Trombo apical no ventrículo esquerdo.
- Aterosclerose sistêmica e coronariana de grau moderado a acentuado.
- Infartos antigos em rins e em córtex temporal e occipital do hemisfério cerebral esquerdo.
- Tromboembolismo pulmonar à direita, com infarto pulmonar recente.
- Pleurite aguda fibrinosa à direita, com derrame pleural (500 ml) (**Profa. Dra. Vera D. Aiello**)

Comentários

A paciente em questão procurou atendimento de urgência com dor precordial, e era sabidamente portadora de doença isquêmica do coração. A investigação clínica para infarto agudo foi inconclusiva e a paciente foi a óbito menos de 24 horas após a internação.

A necrópsia demonstrou infartos antigos e sinais de insuficiência cardíaca congestiva. Não encontramos evidências de infarto recente e atribuímos a dor precordial ao achado de tromboembolismo pulmonar à direita recente, com infarto pulmonar e pleurite aguda fibrinosa.

Em estudo conduzido em nossa instituição, em que se avaliou a concordância entre diagnósticos clínicos e de achados de necrópsia, a maior discrepância se deu em casos de tromboembolismo pulmonar (34,1%).⁵ (**Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello**)

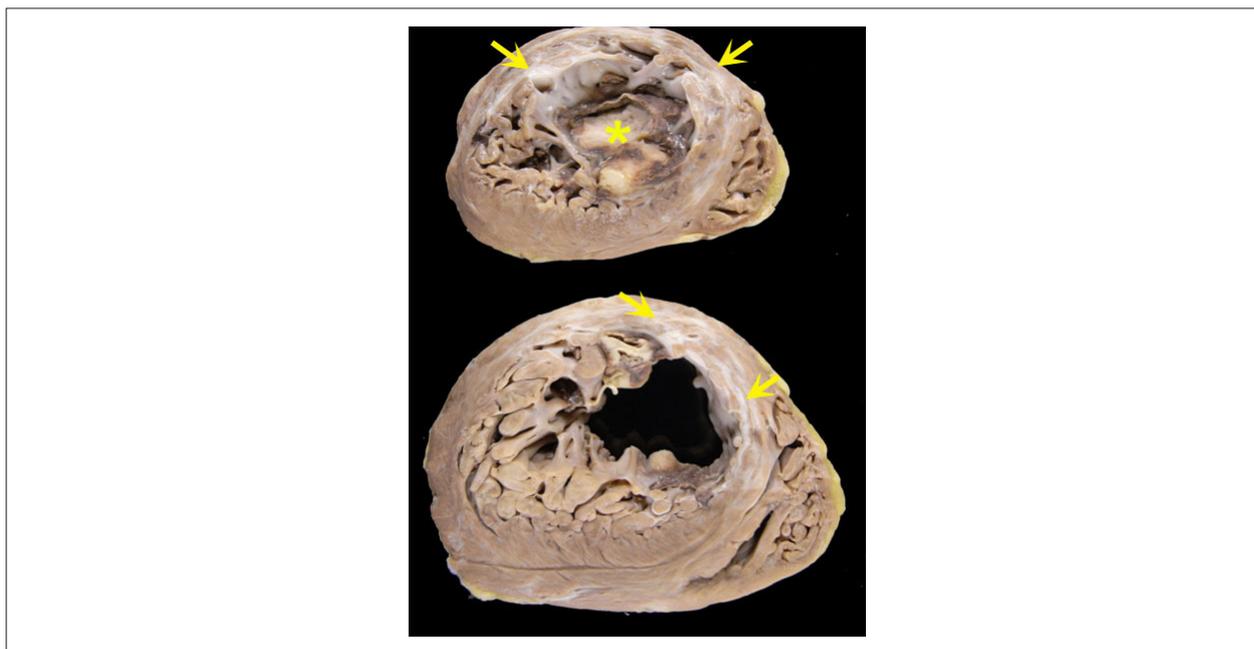


Figura 3 – Cortes transversais do coração ao nível dos ventrículos (eixo curto) mostrando infartos antigos transmurais em paredes anterior e septal (setas). Nesses mesmos locais existe afilamento da parede e dilatação localizada discreta (aneurisma). Existe também trombo cavitário no ápice ventricular (asterisco).

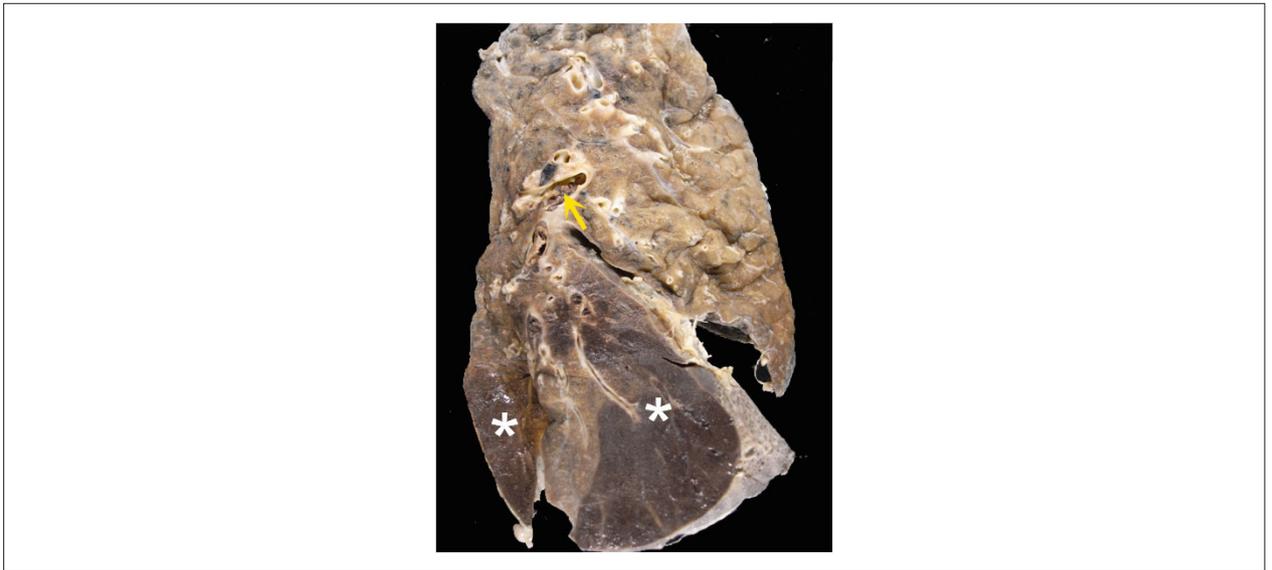


Figura 4 – Corte do pulmão direito pelo seu eixo longo mostrando em ramo central da artéria pulmonar a presença de trombo-embolo (seta). Na base há duas áreas triangulares (asteriscos) onde o parênquima é homogêneo e vinhoso, correspondendo a infartos pulmonares recentes.

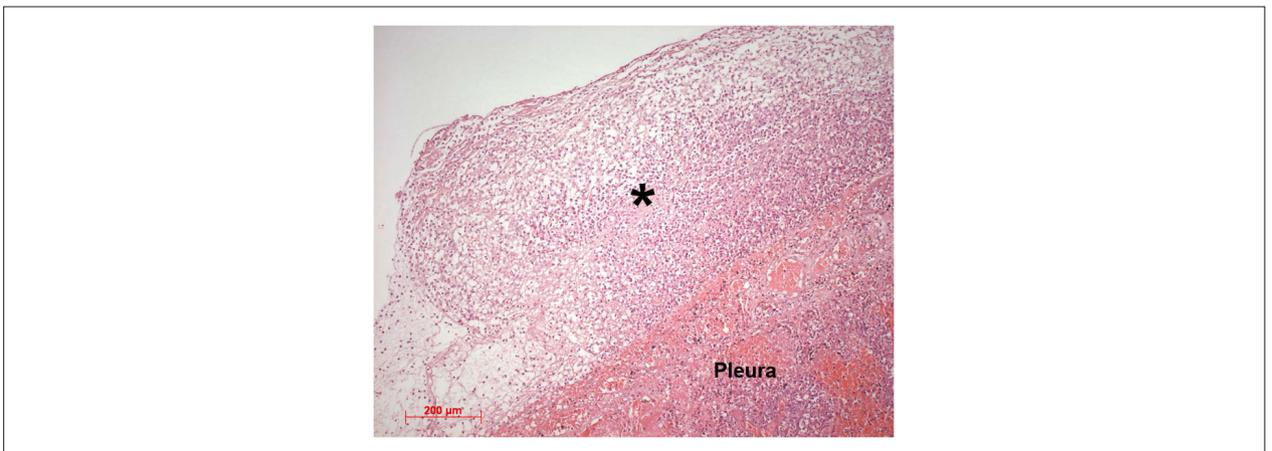


Figura 5 – Fotomicrografia da pleura direita mostrando exsudato neutrofílico na superfície (asterisco), caracterizando pleurite aguda. Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 10X.

Referências

1. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JÁ, Panza JÁ, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with Ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
2. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996;334(6):481-7.
3. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60(6):766-76.
4. Kopterides P, Lignos M, Papanikolaou S, Papadomichalakis E, Mentzelopoulos S, Armaganidis A, et al. Pleural effusion causing cardiac tamponade: report of two cases and review of the literature. *Heart Lung* 2006; 35(1): 66-7.
5. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH, Gutierrez PS, Mansur AJ. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart*. 2007;93(11):1414-9.



Miocardite com Choque Cardiogênico como Primeira Manifestação de Lúpus Eritematoso Sistêmico

Myocarditis with Cardiogenic Shock as the First Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus

Jáder Buzati Rebelato, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira, Tainá Fabri Carneiro Valadão, Fabrício Moreira Reis, Rodrigo Bazan, Silméia Garcia Zanati Bazan

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica com características multissistêmicas e autoimunes. É a doença autoimune sistêmica mais comum, ocorrendo principalmente em mulheres entre 20 e 40 anos de idade, com uma razão de sexo feminino para masculino de 10:1. Embora os rins sejam classicamente considerados o principal órgão acometido pelo LES, a cardiomiopatia é uma das complicações mais frequentemente associadas à morbimortalidade em pacientes com LES.¹ O comprometimento cardiovascular pode ser altamente variável em termos das estruturas afetadas e, em casos graves, pode levar ao choque cardiogênico.

Em 2012, a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) publicou novos critérios para a classificação do LES, visando otimizar o diagnóstico de comprometimento cardiovascular. Entretanto, os distúrbios cardiovasculares não fazem parte da SLICC, embora haja uma alta prevalência de distúrbios cardiovasculares nessa população.²

Relato de caso

Uma mulher caucasiana de 30 anos de idade, com histórico de três anos de hipertensão arterial, usuária irregular de captopril, procurou atendimento médico devido a uma história de uma semana de dispnéia e dor torácica. A paciente apresentava pele fria e úmida, dispnéia, hipotensão e taquicardia e estava afebril. Um eletrocardiograma (ECG) de repouso mostrou supradesnivelamento do segmento ST em todas as derivações. Ela tinha sido internada para trombólise com estreptoquinase no hospital original e transferida para o Hospital das Clínicas terciário. A paciente foi admitida em nosso departamento de emergência em ventilação mecânica e hemodinamicamente instável, e recebendo norepinefrina.

A radiografia de tórax revelou cardiomegalia e congestão pulmonar; o ecocardiograma transtorácico mostrou derrame

pericárdico leve a moderado, com hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo e comprometimento sistólico significativo, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 30%, determinada pelo método de Teichholz; a angiografia coronariana não mostrou lesões coronarianas. Enzimas cardíacas como troponina e CKMB estavam elevadas.

Não havia histórico recente de infecção. Além disso, as hemoculturas apresentaram resultado negativo três vezes e a sorologia para o HIV não foi reativa.

A paciente foi diagnosticada com miopericardite e o suporte hemodinâmico foi realizado com dobutamina, noradrenalina e bomba de balão intra-aórtico (BBIA). Posteriormente, no décimo dia de internação, a paciente também apresentou sinais de artrite no joelho, alteração da consciência e anisocoria.

Uma tomografia computadorizada do cérebro demonstrou múltiplas áreas de hipodensidade cortical e subcortical (Figura 1) e uma arteriografia cerebral mostrou um padrão de vasculite nas artérias cerebrais. Testes anti-nucleares (ANA) e anticorpos anti-DNA foram positivos.

Após o diagnóstico de miocardite lúpica, no décimo segundo dia de internação, iniciou-se terapia imunossupressora com metilprednisolona (1 g por via intravenosa uma vez ao dia por três dias consecutivos) e posteriormente com ciclofosfamida (0,6 g/m² por via intravenosa uma vez ao mês). Houve melhora clínica significativa, e um ecocardiograma transtorácico repetido mostrou resolução completa de todas as alterações. A paciente permaneceu assintomática e, no vigésimo oitavo dia, recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com 25 mg de captopril duas vezes ao dia, 30 mg de diltiazem duas vezes ao dia, 20 mg de omeprazol uma vez ao dia, 70 mg de prednisona uma vez ao dia e 250 mg de cloroquina uma vez por dia.

Discussão

O LES é uma doença autoimune multissistêmica inflamatória crônica com características complexas que afeta principalmente mulheres, cujo início geralmente ocorre entre os 16 e os 55 anos de idade; tem frequência variável na população geral, com incidência de 1: 200 em mulheres negras.¹

Recentemente, os critérios diagnósticos para o LES, chamados coletivamente de SLICC, foram revisados e aumentados para um total de 17 critérios, a partir dos 11 critérios da classificação anterior de 1997.²

Para diagnosticar o LES de acordo com as novas recomendações, quatro ou mais critérios devem ser atendidos, e pelo menos um deles deve ser clínico, enquanto um deve ser imunológico.¹

Palavras-chave

Miocardite; Choque Cardiogênico; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia.

Correspondência: Silméia Garcia Zanati Bazan •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp - Departamento de Clínica Médica - Distrito de Rubião Jr, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: sgzanati@fmb.unesp.br, sgzanati@cardiol.br

Artigo recebido em 20/02/2018, revisado em 03/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180216

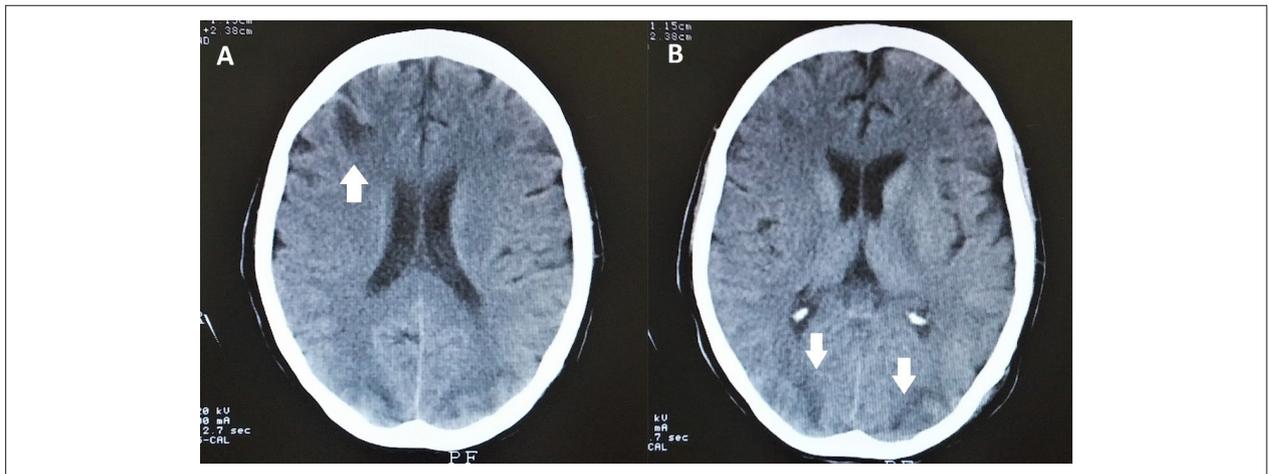


Figura 1 – Tomografia computadorizada do cérebro mostrando, em ambos os painéis A e B, áreas de hipodensidade compatíveis com infartos lacunares causados por vasculite.

Em nossa paciente, o diagnóstico foi confirmado devido à presença de serosite, sintomas neurológicos e teste ANA e de anticorpos anti-DNA positivos (Tabela 1).

Embora o comprometimento cardiovascular seja muito comum em pacientes com LES, com uma prevalência de até 40-50% em estudos necroscópicos, ele não faz parte dos novos critérios diagnósticos; é considerado apenas como dano associado à doença de longa duração.¹⁻⁵ Pode se manifestar como pericardite, miocardite, endocardite de Libman-Sacks, hipertensão arterial pulmonar ou doença arterial coronariana. A doença arterial coronariana é a mais prevalente, devido ao processo inflamatório da própria doença, juntamente com o uso de corticosteroides, que são comumente utilizados no tratamento do lúpus.⁶ Devido aos vários locais de comprometimento, as manifestações clínicas podem ser bastante variáveis, desde assintomático ou oligossintomático até choque cardiogênico, nos casos mais graves de miocardite.

Em geral, os pacientes com miocardite lúpica são usualmente assintomáticos, com sintomas presentes em apenas 5 a 10% dos pacientes.³ No entanto, insuficiência cardíaca grave pode ser a primeira manifestação da doença.

O choque cardiogênico em pacientes lúpicos pode apresentar diversas etiologias, tais como doença arterial coronariana, cardiotoxicidade induzida por fármacos (por exemplo, antimaláricos), pericardite com tamponamento cardíaco e insuficiência valvar secundária à destruição valvar, entre outras causas.⁶

Um diagnóstico definitivo é feito através da análise anatomopatológica de uma biópsia endomiocárdica, que não é necessária na maioria dos casos. A biópsia endomiocárdica apresenta baixa sensibilidade, uma vez que o padrão miocárdico pode ser focal em muitas situações.⁵ Assim, a suspeita clínica combinada com a epidemiologia, o histórico individual e os sintomas continuam sendo essenciais para o diagnóstico.

Os marcadores inflamatórios associados à doença podem estar elevados em casos de miocardite, juntamente com a redução dos níveis de complementos séricos. Entre todos os marcadores, a presença de anticorpos anti-DNA tem sido associada à miocardite lúpica.³ Pode ocorrer elevação dos

Tabela 1 – Critérios clínicos e imunológicos da SLICC (Petri et al. 2012)²

CRITÉRIOS CLÍNICOS	CRITÉRIOS IMUNOLÓGICOS
1. Lúpus cutâneo agudo	1. ANA
2. Lúpus cutâneo crônico	2. Anti-dsDNA
3. Úlceras orais	3. Anti-Sm
4. Alopecia não escarificante	4. Anticorpo Anti-fosfolípide
5. Sinovite envolvendo >2 articulações	5. Baixo níveis de complementos
6. Serosite	6. Teste direto de Coombs
7. Manifestações renais	
8. Manifestações neurológicas	
9. Anemia hemolítica	
10. Leucopenia/Linfopenia	
11. Trombocitopenia	

marcadores de necrose miocárdica; entretanto, isto não está relacionado à gravidade clínica.^{7,8}

O tratamento de choque cardiogênico secundário ao LES inicia-se com o mesmo tratamento de suporte que é usualmente utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, independente da etiologia.^{2,4,5} Assim, geralmente os pacientes são inicialmente tratados com drogas inotrópicas, vasodilatadores e vasopressores, e em pacientes que são refratários à abordagem clínica convencional, o suporte mecânico é necessário. O suporte mecânico mais comum, em parte devido à sua disponibilidade, é a bomba de balão intra-aórtico; no entanto, novos dispositivos para assistência circulatória podem ser utilizados quando necessários.

Tratamentos específicos para pacientes com disfunção ventricular esquerda grave associada a miocardite lúpica incluem altas doses de corticosteroides; em algumas situações, como nessa paciente, ele inclui pulsoterapia com metilprednisolona e outros imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina) ou imunoglobulinas.^{2,3,5,7} Entretanto, os tratamentos atualmente utilizados não são respaldados por achados científicos de

Relato de Caso

estudos controlados, devido à dificuldade em realizar tais estudos por causa da raridade desse tipo de apresentação.

Um diagnóstico precoce e preciso permite a implementação de um tratamento agressivo da miocardite lúpica e leva a melhores desfechos, incluindo a resolução da disfunção sistólica ventricular esquerda, que pode ocorrer em até 89% dos casos em até 6 meses, de acordo com relatos da literatura³. No entanto, um episódio de miocardite lúpica parece ser um marcador de pior prognóstico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, talvez as manifestações cardiovasculares devam ser incluídas em futuros critérios diagnósticos para o LES.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rebelato JB; obtenção de dados e redação do manuscrito: Rebelato JB,

Silveira CFSMP, Valadão TFC, Reis FM; análise e interpretação dos dados: Rebelato JB, Silveira CFSMP, Valadão TFC, Reis FM, Bazan R, Bazan SGZ; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bazan R, Bazan SGZ.

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. Mocarzel LO, Lanzieri PG, Montes RA, Gismondi RA, Mesquita CT. Systemic Lupus Erythematosus: review of cardiovascular aspects. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(3):251-61.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
3. Soeiro Ade M, Bergamin FS, Almeida MC, Serrano CV Jr, Falcão BA, Ganem F. Rare manifestation of acute pulmonary edema associated with acute Lupus myocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):e78-81.
4. Busteded S, Sparrow P, Molloy C, Molloy MG. Myocarditis as a prognostic indicator in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*. 2004;80(944):366-7.
5. Souza AP, Dionello CF, Resende M. Heart failure secondary to systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(3):186-8.
6. Costenbader KH, Pisetsky DS, Curtis MR. Non-coronary cardiac manifestation of systemic lupus erythematosus in adults. Up to Date. [Internet]. [Cited in 2016 Oct. 23]. Available from: <http://www.uptodate.com>
7. Costa S, Franco F, Monteiro P, Oliveira L, Vieira H, Garrido L, et al. Lupus myocarditis. Case report. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(10):1247-57.
8. Falcão CA, Lucena N, Alves IC, Pessoa AL, Godoi ET. Lupus carditis. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(1):55-63.



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

Ansiedade e Depressão e a sua Relação com a Baixa Qualidade de Vida em Pacientes com Síndrome Metabólica

Anxiety and Depression and their Association with Low Quality of Life in Patients with Metabolic Syndrome

Mariane Lopes da Silva e Mariana Alievi Mari

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (ICFUC), Porto Alegre, RS - Brasil

Caro Editor,

Lemos o artigo intitulado “Intervenção de Estilo de Vida na Síndrome Metabólica e seu Impacto na Qualidade de Vida: Um estudo Controlado Randomizado” de Saboya et al.¹ com grande interesse e gostaríamos de contribuir com algumas sugestões.

Primeiramente com relação ao método. Não há relatos a cerca do cegamento dos avaliadores, tanto para as entrevistas como para as medidas de índice de massa corporal e circunferência abdominal. Esse é um fator considerado de alto risco de viés pela “Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane”,²

Palavras-chave

Transtorno Depressivo; Estresse Fisiológico; Depressão; Ansiedade; Síndrome Metabólica; Qualidade de Vida.

Correspondência: Mariane Lopes da Silva •

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

E-mail: marianelopes.to@hotmail.com

Artigo recebido em 02/08/2018, revisado em 19/09/2018, aceito em 19/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180221

uma vez que o entrevistador, mesmo de forma inconsciente, pode influenciar as respostas e o seu olhar sobre o participante.

Em segundo com relação aos resultados. Os investigadores relataram que a qualidade de vida dos pacientes com síndrome metabólica é afetada não só pelo quadro clínico, mas de forma significativa com a presença de depressão e ansiedade.¹ A prevalência de depressão e ansiedade foram 41,7% e 22,2%, respectivamente, e estes dados não estão associados aos componentes da síndrome metabólica.

A ansiedade e depressão já foram muito associadas a quadros de síndrome metabólica quanto a outras doenças crônicas não transmissíveis pela característica limitadora que a doença impõe a vida dos indivíduos. No presente estudo não foi possível ver esta associação, talvez pelo número de amostra que se caracteriza como sendo muito pequeno para um estudo com tantas etapas e variáveis para avaliação. A perda substancial de sujeitos pode ter comprometido os resultados. A maioria dos estudos^{3,4} que associa síndrome metabólica a depressão e ansiedade, bem como avalia a qualidade de vida desses pacientes, apresenta número de amostra mais expressivos.

Referências

1. Saboya PP, Bodanase LC, Zimmermann PR, Gustavo AS, Macagnan FE, Feoli AP, et al. Intervenção de estilo de vida na síndrome metabólica e seu impacto na qualidade de vida: um estudo controlado randomizado. *Arq Bras. Cardiol.* 2017;10108(1):600-9.
2. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento.* 2013;18(1):38-44.
3. Saboya PP, Bodanase LC, Zimmermann PR, Gustavo AS, Assumpção CM, Londero F. Síndrome metabólica e qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016 Nov 28;24:e2848.
4. Ribeiro RP, Marziale MHP, Matins JT, Ribeiro PHV, Robazzi MLC, Dalmas JC. Prevalence of Metabolic Syndrome among nursing personnel and its association with occupational stress, anxiety and depression. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2015;23(3):435-40.



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

Vol. 112, Nº 1, Janeiro 2018

Coronariopatia Aguda

A Dispersão do Intervalo QT Regional como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Pós-terapia Fibrinolítica

Gabriel Dotta, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina Izar, Marco Tulio de Souza, Flavio Tocci Moreira, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Adriano Henrique Pereira Barbosa, Rui Manoel Santos Póvoa, Antônio Carlos Carvalho, Henrique Tria Bianco

Eletrocardiografia

Associação entre Ausência de Descenso da Pressão Arterial Durante o Sono e a Fragmentação do Complexo QRS em Pacientes Pré-Hipertensos

Mehmet Eyuboglu e Bahri Akdeniz

Estudo laboratorial/Experimental

O Efeito do Alho e de Exercícios Físicos Voluntários na Angiogênese Cardíaca no Diabetes: O Papel do miRNA-126 e do miRNA-210

Roya Naderi, Gisou Mohaddes, Mustafa Mohammadi, Alireza Alihemmati, Amirmahdi Khamaneh, Rafighe Ghyasi, Rana Ghaznavi

Fisiologia Celular

Efeitos Sexo-Específicos de Estresse Pré-Natal na Expressão Região-Específica de Monoamina Oxidase A e Receptores Adrenérgicos B no Coração de Ratos

Tanja Jevdovic, Tamara Dakic, Sonja Kopanja, Iva Lakic, Predrag Vujovic, Nebojsa Jasnica, Jelena Djordjevic