

Figura 1 da Pág. 278.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Gláucia Moraes

Alexandre Colafranceschi

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Tiago Senra

Vitor Guerra

Excesso de peso, o risco cardiovascular do século

Strain longitudinal global na capacidade funcional

O efeito da Lipoproteína na insuficiência cardíaca crônica

OPS e diabetes tipo 2

Citrulina e hipotensão pós-exercício

Medição não-invasiva de débito cardíaco

Risco cardiovascular na psoríase

Utilização de serviços de saúde e custos após ablação para FA

Orientação intra-hospitalar – Registro VICTIM

Genética e miocardiopatia dilatada



Sumário - Contents

Editorial

Excesso de Peso, o Risco Cardiovascular do Século

Overweight, the Cardiovascular Risk of the Century

Paulo César B. Veiga Jardim

.....página 185

Artigo Original - Original Article

Strain Longitudinal Global é Preditor de Baixa Capacidade Funcional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica

Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure

Rafael José Coelho Maia, Simone Cristina Soares Brandão, Jéssica Leite, Giordano Bruno Parente, Filipe Pinheiro, Bruna Thays Santana Araújo, Maria Inês Remígio Aguiar, Sílvia Marinho Martins, Daniella Cunha Brandão, Armele Dornelas de Andrade

.....página 188

Minieditorial - Short Editorial

Strain Longitudinal Global ou Medida da Fração de Ejeção: Qual Método Estratifica Melhor os Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Global Longitudinal Strain or Measurement of Ejection Fraction: Which Method is Better in Stratifying Patients with Heart Failure?

Filipe Ferrari e Willian Roberto Menegazzo

.....página 195

Artigo Original - Original Article

Nível Alto de Lipoproteína (a) como Preditor de Insuficiência Cardíaca Recorrente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: um Estudo de Coorte

High Level of Lipoprotein(a) as Predictor for Recurrent Heart Failure in Patients with Chronic Heart Failure: a Cohort Study

Jianlong Yan, Yanbin Pan, Junhui Xiao, Wenxue Ma, Li Li, Mingjiang Zhong, Haiquan Long, Fanliang Kong, Wenming Shao

.....página 197

Minieditorial - Short Editorial

Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca

Biomarkers in Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spinetti

.....página 205

Artigo Original - Original Article

Onda Pressistólica Associada à Disfunção Ventricular Esquerda Subclínica e Avaliada com Base no Índice de Performance Miocárdica em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

Presystolic Wave is Associated with Subclinical Left Ventricular Dysfunction Assessed by Myocardial Performance Index in Type 2 Diabetes Mellitus

Selim Kul, İhsan Dursun, Semiha Ayhan, Muhammet Rasit Sayin, Özge Üçüncü, Nilgün Esen Bülbül, Ahmet Hakan Ateş, Ali Rıza Akyüz

.....página 207

Minieditorial - Short Editorial

Novo Método Melhora Avaliação da Disfunção Ventricular Esquerda Subclínica no Diabetes Mellitus Tipo 2

New Method Improves the Evaluation of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus

Lutfu Askin, Okan Tanrıverdi, Hakan Tibilli, Serdar Turkmen

.....página 216

Artigo Original - Original Article

Respostas Interindividuais à Suplementação Oral de Citrulina Malato na Hipotensão Pós-Exercício em Hipertensos: Uma Análise de 24 Horas

Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis

Juliano Casonatto, Daniel Massaharu Enokida, Kamila Grandolfi

.....página 218

Minieditorial - Short Editorial

Médias de Grupos e Análise Interindividual na Hipotensão Pós-exercício: Efeitos da Suplementação Oral com Citrulina Malato

Group Means and Inter-Individual Analysis in Post-exercise Hypotension: Effects of Citrulline Malate Oral Supplementation

Leandro C. Brito

.....página 229

Artigo Original - Original Article

Confiabilidade Teste-Retest de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina

Test-Retest Reliability of Non-Invasive Cardiac Output Measurement during Exercise in Healthy Volunteers in Daily Clinical Routine

Michael Thomas Coll Barroso, Matthias Wilhelm Hoppe, Philip Boehme, Thomas Krahn, Christian Kiefer,1 Frank Kramer, Thomas Mondritzki, Phillipe Pirez, Wilfried Dinh

.....página 231

Minieditorial - Short Editorial

Débito Cardíaco Contínuo Não Invasivo: Mito ou Realidade

Continuous Non-Invasive Cardiac Output: Myth or Reality

João Manoel Rossi Neto

.....página 240

Artigo Original - Original Article

Risco Cardiovascular em Pacientes Psoriásicos: Avaliação de Parâmetros Clínicos, Funcionais e Morfológicos

Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters

Angélica Navarro de Oliveira, Marcela M. Simões, Ricardo Simões, Marcus Vinicius Bolivar Malachias, Bruno Almeida Rezende

.....página 242

Minieditorial - Short Editorial

Psoríase e Doença Cardiovascular: Lesão além da Pele

Psoriasis and Cardiovascular Disease: Lesion Beyond the Skin

Bruno Cesar Bacchiega

.....página 250

Artigo Original - Original Article

Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial na Saúde Suplementar Brasileira

Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation For Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System

Eduardo Benchimol Saad, Daiane Oliveira Tayar, Rodrigo Antonini Ribeiro, Silvio Mauro Junqueira Jr., Priscila Andrade, Andre d'Avila

.....página 252

Minieditorial - Short Editorial

Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial no Brasil

Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System

Alvaro Sarabanda

.....página 258

Artigo Original - Original Article

Qualidade da Orientação Nutricional Intra-hospitalar em Pacientes com IAMcSST das Redes Pública e Privada de Saúde em Sergipe: Registro (VICTIM)

Quality of Intra-Hospital Nutritional Counseling in Patients with STEMI in the Public and Private Health Networks of Sergipe: The VICTIM Register

Ticiane Clair Remacre Munareto Lima, Danielle Góes da Silva, Ikaro Daniel de Carvalho Barreto, Jussielly Cunha Oliveira, Laís Costa Souza Oliveira, Larissa Andreline Maia Arcelino, Jeferson Cunha Oliveira, Antônio Carlos Sobral Sousa, José Augusto Soares Barreto Filho

.....página 260

Minieditorial - Short Editorial

Falta de Aconselhamento Nutricional durante Hospitalização

The Lack of Nutritional Counseling during Hospitalization

Luiza Antoniazzi

.....página 270

Minieditorial - Short Editorial

O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

Does the Mean Platelet Volume Decrease in the Presence of Coronary Artery Fistula?

Henrique Trombini Pinesi e Roberto Rocha C. V. Giraldez

.....página 272

Artigo de Revisão - Review Article

Importância do Teste Genético na Miocardiopatia Dilatada: Aplicações e Desafios na Prática Clínica

Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice

Arsonval Lamounier Júnior, Filipe Ferrari, Renato Max, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, Ricardo Stein

.....página 274

Ponto de vista - Viewpoint

Atualização sobre Tecnologias Fisiológicas Baseadas em Angiografia Coronariana

Update on Coronary Angiography-Based Physiology Technologies

Alexandre Hideo-Kajita, Hector M. Garcia-Garcia, Evan Shlofmitz, Carlos M. Campos

.....página 282

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 4/2019 - Homem de 36 Anos com Doença de Chagas Congênita e Transplante Cardíaco

Case 4/2019 - 36-Year-Old Man with Congenital Chagas Disease and Heart Transplantation

Henrique Trombini Pinesi, Tânia Mara Varejão Strabelli, Vera Demarchi Aiello

.....página 286

Relato de Caso - Case Report

Rabdomiólise Exercional após Treinamento Militar Acompanhada de Disfunção Microvascular Sistêmica e Aumento de Citocinas no Plasma: Um Relato de Caso

Exertional Rhabdomyolysis after Military Training Paralleled by Systemic Microvascular Dysfunction and Plasma Cytokine Increase: A Case Report

Flavio Pereira, Roger de Moraes, Diogo Bavel, Andrea Rocha de Lorenzo, Eduardo Tibirica

.....página 294

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Equidade de Gênero na Saúde: Justiça ou Necessidade?

Gender Equity in Healthcare: An Issue of Justice or Need?

Viviana Guzzo Lemke

.....página 299

Errata - Erratum

.....página 300



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

Alexandre Siciliano
Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

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 Esporcatté

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 113, Nº 2, Agosto 2019

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



Excesso de Peso, o Risco Cardiovascular do Século

Overweight, the Cardiovascular Risk of the Century

Paulo César B. Veiga Jardim^{1,2,3}

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil

Hospital do Coração de Goiás, Goiânia, GO – Brasil

Ao longo do tempo, a comunidade científica identificou com precisão os principais fatores de risco cardiovascular. Não restam dúvidas de sua importância, do peso de cada um na determinação do aumento da morbimortalidade por essa causa.¹

De outro lado, o crescimento temporal das patologias do aparelho circulatório como principal causa de morte e de afastamento das atividades produtivas foi gigantesco. Grande prejuízo social, econômico e afetivo.

O desenvolvimento científico possibilitou o surgimento de instrumentos e fármacos para atuar nos grandes fatores de risco modificáveis.

A ironia é que, no geral, do ponto de vista do combate às doenças, avançamos mais na prevenção secundária do que na primária.¹

Na prevenção secundária, o combate a alguns dos principais fatores de risco tem maior apelo. O tratamento da hipertensão arterial, da dislipidemia e mesmo do diabetes muito evoluíram. A antiagregação plaquetária e a anticoagulação como formas de evitar novos eventos também caminharam a passos enormes. Nesse caso, mesmo com os problemas relacionados à falta de acesso ou de adesão ao tratamento, temos o caminho desbravado e continuamos a avançar.¹

Com relação aos hábitos de vida, as respostas são variáveis, mesmo nessa situação. O abandono ao tabagismo tem boa aceitação e, pelo conjunto de medidas tomadas em todas as esferas em nosso país, os resultados são bastante animadores. Contudo, na busca pela mudança do comportamento sedentário já há maior resistência, apesar da difusão do conhecimento sobre sua importância. O estresse psicossocial é outro fator que carece de melhor conhecimento e ações mais efetivas.¹

Há, entretanto, um grande desafio à saúde pública, contra o qual estamos sofrendo reveses ano após ano.

O desafio do século: excesso de peso

Estudos publicados mostraram que, em todo o mundo, nos últimos 50 anos, a população aumentou de peso. Em publicação de 2014, destacou-se que entre 1980 e 2013

os indivíduos tiveram aumento do índice de massa corpórea para acima de 25 kg/m², o que os classifica como sobrepeso, passando de 28,8% para 36,9% entre os homens e de 29,8% para 38,0% entre as mulheres. E, pior que isso, o aumento do peso ocorreu também em crianças e adolescentes, tanto em países desenvolvidos onde, em 2013, 23,8% dos meninos e 22,6% das meninas estavam com sobrepeso ou obesas, quanto nos países em desenvolvimento, onde 12,9% dos meninos e 13,4% das meninas estavam também com excesso de peso.²

Em 2016, outra publicação que avaliou o período entre 1975 e 2014 mostrou também que a obesidade aumentou de 3,2% para 10,8% entre os homens e de 6,4% para 14,9% entre as mulheres nesse período. Esses estudos estimam que se a tendência se mantiver, em 2025, a prevalência de obesidade mundial será maior que 18% entre os homens e 21% entre as mulheres.³

Assim, temos claramente uma pandemia mundial de excesso de peso, agravada pelo fato de que não há, até o momento, a descrição de qualquer programa desenvolvido que tenha obtido sucesso na reversão dessa dura realidade. Trata-se de um importante risco cardiovascular, que inicialmente passou despercebido, que toma proporções alarmantes e ganha espaço a cada momento.

Deve-se destacar que, em 2015, o excesso de peso levou mais de 100 milhões de pessoas ao afastamento das atividades produtivas e foi responsável por cerca de 4 milhões de mortes em todo o mundo.⁴

No Brasil não é diferente: a epidemia é grave e progride a olhos vistos. De 2006 a 2016, em pesquisa utilizando dados do VIGITEL que, de uma certa forma, subestima as informações, a prevalência de sobrepeso aumentou de 48,1% para 57,5% entre os homens e de 37,8% para 48,2% entre as mulheres e, além disso, a obesidade cresceu de 11,7% para 18,1% entre os homens e de 12,1% para 18,8% entre as mulheres.⁵

Outro importante estudo longitudinal, o ELSA-Brasil, mostrou em publicação de 2015, em população entre 35 e 74 anos, uma prevalência de 40,2% de indivíduos com sobrepeso e 22,9% com obesidade.⁶ É assustador, mas não para por aí.

Esses levantamentos mostram dados de capitais e/ou grandes núcleos urbanos e, quando buscamos informações relativas a pequenas cidades, encontramos a mesma realidade. Por exemplo, em estudo longitudinal de 13 anos, em cidade de pequeno porte na região centro-oeste, observou-se, em população acima de 18 anos, um crescimento de sobrepeso/obesidade, que já era elevado em 2002, de 49,1% para 69,8% em 2015. De maneira atípica e ainda mais desafiante, o sobrepeso exclusivo no período aumentou de 34,6% para 38,4%, enquanto a obesidade cresceu de 14,5% para assustadores 31,4%. Vale destacar que são os mesmos indivíduos investigados nos dois momentos distintos.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Prevenção & Controle; Sobrepeso; Indicadores de Morbimortalidade; Comportamento Alimentar/tendências; Obesidade.

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim •

Rua 115-F, 135. CEP 74085-300, Setor Sul, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: fvjardim.ufg@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190171

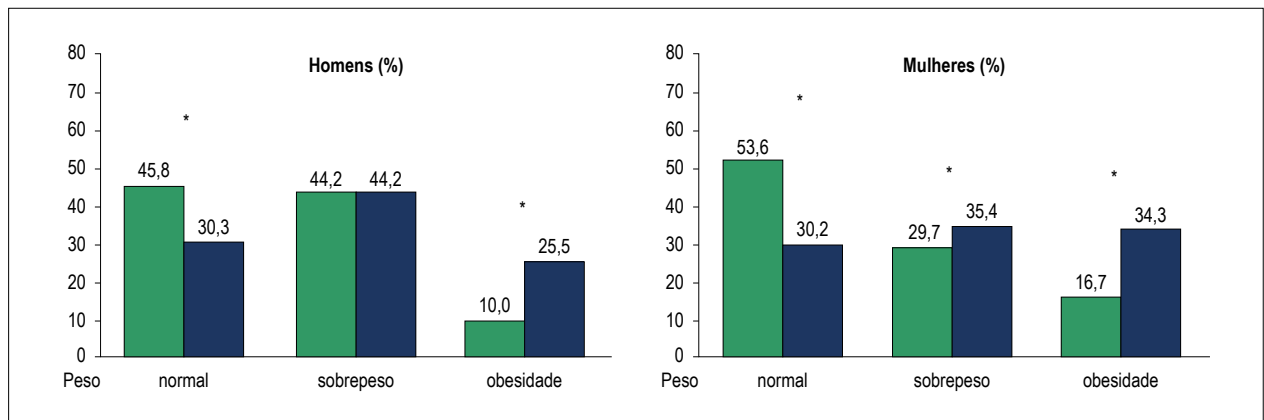


Figura 1 – Estado nutricional baseado no índice de massa corpórea (n = 685). Firminópolis, Brasil (2002–2015). *Significante p = 0,05.

Quando foi feita estratificação por sexo, observou-se diminuição do número de indivíduos com peso normal e aumento da obesidade no intervalo de tempo.⁷ (Figura 1)

Merece também atenção que no Brasil, mesmo em crianças, desde muito jovens, até adolescentes, há impressionantes percentuais de sobrepeso e obesidade.

Estudo com crianças de 2 a 5 anos na região centro-oeste mostrou 11,2% de sobrepeso.⁸ Em outra amostra de 3169 crianças escolares um pouco maiores (7 a 14 anos), também na região centro-oeste, encontrou-se índice de 16% de crianças com sobrepeso e 4,9% crianças obesas, indicando a mesma tendência desde a infância.⁹

Finalmente, fechando o ciclo, na avaliação de adolescentes escolares (12 a 17 anos), dois estudos de base populacional, um representativo de uma cidade e outro de todo o país, os estudos CORADO e ERICA, mostraram percentual de sobrepeso de 23,3% e 17,1%, respectivamente.^{10,11}

Não há como encarar de outra forma: é uma epidemia, assola todo o mundo, cresce a olhos vistos e não encontra uma resistência efetiva.

A comunidade científica não se deu conta da gravidade do fato, ainda trabalha numa perspectiva de “tratamento” e é muito tímida quando toca no tema prevenção primária, como claramente ficou delineado nos recentes documentos da Sociedade Europeia de Hipertensão e Associação Europeia para o Estudo da Obesidade.^{12,13}

Já temos no momento atual fortes indicativos de que medidas de incentivos ou até restritivas, com taxação de determinados produtos que possam ser considerados nocivos são custo-efetivas e tem potencial para nos conduzir a um porto mais seguro.^{14,15}

É realmente momento de ação, de deixarmos de ser médicos de doença e passarmos a atuar na perspectiva de reais profissionais de saúde. O esforço precisa ser geral. De cada indivíduo, da sociedade civil organizada e, principalmente, da esfera governamental.

O enfrentamento do excesso de peso deve ser uma política de governo, em busca de uma providência efetiva para toda a nação, sob pena de caminharmos para um futuro ainda mais obscuro em termos de doenças cardiovasculares.

Referências

1. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, Sociedade Brasileira de Cardiologia., et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;101(6 Supl 2):1-63.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. Lancet 2014;384(9945):766–81.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377-96.
4. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017; 377(1):13-27.
5. Flores-Ortiz R, Malta DC, Velasquez-Melendez G (2019) Adult body weight trends in 27 urban populations of Brazil from 2006 to 2016: A population-based study. PLoS One.2019;14(3):e0213254.
6. Schmidt, MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Int J Epidemiol., 2015,44(1):68-75.
7. Souza LG, Jardim TV, Rezende AC, Sousa ALL, Moreira HG, Perillo NB, et al. Predictors of overweight/obesity in a Brazilian cohort after 13 years of follow-up. Nutr J.2018;17(1):10.

8. Crispim PA, Peixoto MR, Jardim PC. Risk factors associated with high blood pressure in two-to five-year-old children.. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(1):39-46.
9. Monego ET, Jardim PC. Determinants of risk of cardiovascular diseases in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(1):37-45.
10. Jardim TV, Gaziano TA, Nascente FM, Carneiro CS, Morais P, Roriz V, et al. Multiple cardiovascular risk factors in adolescents from a middle-income country: Prevalence and associated factors. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200075.
11. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MCC, Abreu GA, Barufaldi LA et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50(suppl 1):9s.
12. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment *J Hypertens.* 2018; 36(7):1427-40.
13. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens.* 2018;36(7):1441-55.
14. Wilde P, Huang Y, Sy S, Abrahams-Gessel S, Jardim TV, Paarlberg R, et al. Cost-Effectiveness of a US National Sugar-Sweetened Beverage Tax With a Multistakeholder Approach: Who Pays and Who Benefits. *Am J Public Health.* 2019;109(2):276-84.
15. Mozaffarian D, Liu J, Sy S, Huang Y, Rehm C, Lee Y, et al. Cost-effectiveness of financial incentives and disincentives for improving food purchases and health through the US Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP): A microsimulation study. *PLoS Med.* 2018; 15(10):e1002661.



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

Strain Longitudinal Global é Preditor de Baixa Capacidade Funcional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica

Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure

Rafael José Coelho Maia,¹ Simone Cristina Soares Brandão,¹ Jéssica Leite,² Giordano Bruno Parente,³ Filipe Pinheiro,² Bruna Thays Santana Araújo,² Maria Inês Remígio Aguiar,¹ Sílvia Marinho Martins,⁴ Daniella Cunha Brandão,² Armele Dornelas de Andrade¹

Universidade Federal de Pernambuco - Ciências da Saúde,¹ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco – Fisioterapia,² Recife, PE – Brasil

Hospital Agamenon Magalhaes – Cardiologia,³ Recife, PE – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) - Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca,⁴ Recife, PE – Brasil

Resumo

Fundamento: O *strain* longitudinal global (SLG) é capaz de prever a capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, e avaliar o prognóstico na IC com FEVE reduzida.

Objetivo: Correlacionar o SLG com parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), e avaliar se o SLG seria capaz de prever quais pacientes com IC sistólica deveriam ser encaminhados ao transplante cardíaco de acordo com os critérios do TECP.

Métodos: Os pacientes com IC sistólica com FEVE < 45%, classe funcional NYHA II e III, submeteram-se prospectivamente ao TECP e à ecocardiografia com análise do *strain*. A FEVE e o SLG foram correlacionados com as seguintes variáveis do TECP: $\max\text{VO}_2$, inclinação de VE/VCO_2 , redução da frequência cardíaca durante o primeiro minuto de recuperação (RFC), e tempo necessário para a redução do $\max\text{VO}_2$ em 50% após o exercício físico ($T_{1/2}\text{VO}_2$). Foi realizada análise da curva ROC do SLG em prever um $\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ e uma inclinação de $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 35$ (critérios para transplante cardíaco). O nível de significância adotado na análise estatística foi de $p < 0,05$.

Resultados: Vinte e seis pacientes foram selecionados para o estudo (idade, 47 ± 12 anos, 58% homens, FEVE média $\text{LVEF} = 28 \pm 8\%$). A FEVE correlacionou-se somente com o $\max\text{VO}_2$ e o $T_{1/2}\text{VO}_2$. O SLG correlacionou-se com todas as variáveis do TECP ($\max\text{VO}_2$: $r = 0,671$; $p = 0,001$; inclinação de VE/VCO_2 : $r = -0,513$; $p = 0,007$; RFC: $r = 0,466$; $p = 0,016$; e $T_{1/2}\text{VO}_2$: $r = -0,696$, $p = 0,001$). A área sob a curva ROC para o SLG para prever os critérios para transplante cardíaco foi de 0,88 (sensibilidade 75%, especificidade 83%) para um ponto de corte de $-5,7\%$, $p = 0,03$.

Conclusão: O SLG apresentou associação significativa com todos os parâmetros funcionais do TECP. O SLG foi capaz de classificar os pacientes com IC segundo capacidade funcional e possivelmente pode identificar quais pacientes têm um prognóstico ruim e, portanto, se beneficiariam de um tratamento diferenciado, tal como o transplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):188-194)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; *Strain* Longitudinal; Torção Mecânica; Anormalidade Torcional; Disfunção Ventricular Esquerda; Ecocardiografia Doppler/métodos.

Abstract

Background: Left ventricular global longitudinal strain value (GLS) can predict functional capacity in patients with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) heart failure (HF) and to assess prognosis in reduced LVEF HF.

Objective: Correlate GLS with parameters of Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) and to assess if they could predict systolic HF patients that are more appropriated to be referred to heart transplantation according to CPET criteria.

Methods: Systolic HF patients with LVEF < 45%, NYHA functional class II and III, underwent prospectively CPET and echocardiography with strain analysis. LVEF and GLS were correlated with the following CPET variables: $\max\text{VO}_2$, VE/VCO_2 slope, heart rate reduction during the first minute of recovery (HRR) and time needed to reduce $\max\text{VO}_2$ in 50% after physical exercise ($T_{1/2}\text{VO}_2$). ROC curve analysis of GLS to predict $\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ and $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} > 35$ (heart transplantation's criteria) was performed.

Results: Twenty six patients were selected (age, 47 ± 12 years, 58% men, mean LVEF = $28 \pm 8\%$). LVEF correlated only with $\max\text{VO}_2$ and $T_{1/2}\text{VO}_2$. GLS correlated to all CPET variables ($\max\text{VO}_2$: $r = 0.671$, $p = 0.001$; VE/VCO_2 slope: $r = -0.513$, $p = 0.007$; HRR: $r = 0.466$, $p = 0.016$, and $T_{1/2}\text{VO}_2$: $r = -0.696$, $p = 0.001$). GLS area under the ROC curve to predict heart transplantation's criteria was 0.88 (sensitivity 75%, specificity 83%) for a cut-off value of -5.7% , $p = 0.03$.

Conclusion: GLS was significantly associated with all functional CPET parameters. It could classify HF patients according to the functional capacity and may stratify which patients have a poor prognosis and therefore to deserve more differentiated treatment, such as heart transplantation. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):188-194)

Keywords: Heart Failure; Longitudinal Strain; Torsion, Mechanical; Torsion Abnormality; Ventricular Dysfunction, Left; Echocardiography, Doppler/Methods.

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

Correspondência: Simone Cristina Soares Brandão •

Universidade Federal de Pernambuco – Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Av. Professor Moraes Rego, 1235. CEP 50670-901, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil

E-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com

Artigo recebido em 19/07/2018, revisado em 28/10/2018, aceito em 14/11/2018

Introdução

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é o método considerado padrão-ouro para avaliar a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). O teste permite medir, durante o exercício, o consumo máximo de oxigênio pelo miocárdio (maxVO_2), a produção de dióxido de carbono (CO_2), a inclinação da razão ventilação por minuto/produção de CO_2 (VE/VCO_2), a cinética de recuperação do VO_2 após esforço físico ($T_{1/2}\text{VO}_2$), além de estratificar o risco cardiovascular e prever mortalidade e hospitalização por esses parâmetros. Por exemplo, valores de $\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ e inclinação de $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 35$ são critérios para transplante cardíaco.¹⁻⁴ Além disso, o TECP avalia a presença de disautonomia, medindo-se a recuperação da frequência cardíaca (RFC) no primeiro minuto após o exercício,^{5,6} fato que está diretamente relacionado ao desfecho cardiovascular.⁷⁻⁹

No entanto, em pacientes com IC sistólica, a redução da contratilidade miocárdica medida principalmente por ecocardiografia, pela fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), é o principal parâmetro de classificação do grau de dano ao miocárdio,¹⁰ apesar de seu valor estar pouco associado com os sintomas clínicos e a capacidade funcional desses pacientes.^{1,10} A análise da deformação (*strain*) é uma ferramenta mais recente da ecocardiografia que se demonstrou mais eficaz na análise do desarranjo global do ventrículo esquerdo (VE) em comparação à medida da FEVE.¹⁰

Estudos recentes mostram que o valor do *strain* longitudinal global (SLG) do VE é capaz de prever a capacidade funcional em pacientes com IC e FEVE preservada,¹¹ e avaliar o prognóstico de pacientes com IC e FEVE reduzida, em comparação aos escores de expectativa de vida.¹² Além disso, essa técnica avalia o grau de deformação miocárdica e parece prever o grau de fibrose regional e global do VE.¹³ Contudo, não há estudos comparando o SLG com parâmetros do TECP em pacientes com IC sistólica. O objetivo deste estudo foi correlacionar valores do SLG com parâmetros funcionais do TECP, e avaliar se o SLG poderia identificar quais pacientes com IC sistólica deveriam ser encaminhados ao transplante cardíaco segundo critérios do TECP.

Métodos

Este é um estudo transversal, prospectivo, observacional, realizado segundo recomendações STROBE.¹⁴ Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição (número 1507992).

A população do estudo foi composta de adultos (21-65 anos) de ambos os sexos, com diagnóstico de IC em classe funcional II e III pela *New York Heart Association* (NYHA), sedentários, com disfunção sistólica (FEVE $< 45\%$) avaliada por ecocardiografia transtorácica realizada em até um mês antes de serem encaminhados para o programa cardiopulmonar e recrutados para este estudo. Os dados foram coletados entre janeiro de 2015 e março de 2016.

Os critérios de exclusão foram: presença de deformidade no rosto do paciente que impedisse o ajuste da máscara para realizar o TECP, doenças ortopédicas ou neurológicas que pudessem inviabilizar a realização do exame, problemas

psicológicos que restringissem os pacientes de responderem os questionários, IC classe funcional IV ou internação por descompensação cardíaca nos últimos três meses, angina instável, infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca até três meses antes do estudo, volume expiratório no primeiro segundo ou capacidade vital forçada $< 70\%$ do predito, caracterizando doença respiratória obstrutiva.

Para fins de padronização, todos os exames foram realizados por apenas um examinador. Nenhum deles teve acesso aos resultados de outras avaliações dos pacientes. Os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados não realizaram os TECPs, assegurando o caráter cego do estudo.

Teste de exercício cardiopulmonar

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao TECP pelo protocolo de rampa em uma esteira rolante (*Centurium 300*, Micromed, Brasil). Utilizou-se o programa ErgoPC Elite® associado ao eletrocardiógrafo de 12 canais. As variáveis respiratórias foram avaliadas por um analisador de gás (Cortex - Metalyzer II, Alemanha), e obtidas em condições padrões de temperatura, pressão e umidade, a cada respiração, com o paciente respirando durante o exercício por uma máscara facial sem aberturas. Durante o teste, foram avaliados capacidade funcional, maxVO_2 medida em METs, máximo VE/VCO_2 , inclinação de VE/VCO_2 , $T_{1/2}\text{VO}_2$ e RFC.

Ecocardiografia

Todas as ecocardiografias foram realizadas segundo recomendações da *American Society of Echocardiography*.¹⁴ Os pacientes foram submetidos à ecocardiografia bidimensional, utilizando-se o sistema de ultrassom Vivid I (GE Medical Systems, Horten, Noruega), com transdutor multifrequência de 2,5 a 5,0 MHz.

Após o exame, foi realizada análise do *strain* por meio de um programa de análise de ecocardiograma (EchoPAC, GE Medical Systems, Horten, Noruega, versão 10.0). As imagens das seções longitudinais foram analisadas (4 câmaras, 3 câmaras, e 2 câmaras).¹⁵ Uma região de interesse foi aplicada automaticamente pelo programa e, quando necessário, ajustada manualmente. A análise do *strain* foi feita por um programa específico a essa análise. Os pacientes foram excluídos quando a qualidade de mais de dois segmentos foi considerada insuficiente para monitoramento pelo sistema de análise.¹⁶

Análise estatística

Para o cálculo da amostra, foi utilizado o programa G*Power 3,¹⁷ no qual selecionamos a opção post-hoc com $\alpha = 0,05$ e hipótese bicaudal. Assim, foram escolhidas as duas variáveis espiroergométricas mais importantes para a população estudada: maxVO_2 e inclinação de VE/VCO_2 . Encontramos um tamanho do efeito de 0,81 ($R^2 = 0,67$) para o maxVO_2 e 0,71 ($R^2 = 0,51$) para a inclinação de VE/VCO_2 . Encontramos para ambas as variáveis um poder de 99%, sendo necessários 25 indivíduos na amostra.

Os pacientes foram posteriormente divididos em dois grupos de acordo com os valores de maxVO_2 e inclinação de VE/VCO_2 : grupo 1 - $\text{maxVO}_2 > 14 \text{ mL/kg/min}$ e/ou inclinação

de $VE/VCO_2 < 35$; e grupo 2 - $\max VO_2 < 14 \text{ mL/kg/ min}$ e inclinação de $VE/VCO_2 > 35$ (critérios de indicação classe IIa para transplante cardíaco).¹⁶

As variáveis categóricas foram apresentadas por frequência absoluta e relativa; as variáveis quantitativas paramétricas por média e desvio padrão; e as variáveis não paramétricas em mediana e intervalo interquartil. A normalidade dos dados quantitativos foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as comparações das variáveis paramétricas, o teste t de Student foi usado para as amostras independentes, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Para comparação das variáveis categóricas, usamos o teste não paramétrico do qui-quadrado.

Na segunda etapa das análises, a correlação entre os valores de SLG com as variáveis espiroergométricas foi realizada pelo coeficiente de Pearson para variáveis paramétricas, e coeficiente de Spearman para variáveis não paramétricas. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para avaliar a capacidade do SLG em prever $\max VO_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ e inclinação do $VE/VCO_2 > 35$.

O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi $p < 0,05$. Os dados foram organizados em uma planilha do programa Excel, e as análises realizadas pelo programa de cálculos estatísticos SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 23.

Resultados

Durante o estudo, 39 pacientes com IC foram encaminhados para o programa de reabilitação cardiopulmonar. Desses, 10 não foram incluídos devido a uma FEVE maior que 45%, um paciente não foi incluído por apresentar uma janela acústica inadequada para as análises subsequentes do SLG, e dois pela presença de arritmia. Portanto, 26 pacientes (idade média de 47 ± 12 anos, 58% homens) participaram do estudo (Tabela 1).

Em relação aos resultados do TECP, a média do $\max VO_2$ foi $19,09 \pm 9,52 \text{ mL/kg/min}$ e a inclinação de VE/VCO_2 $39,43 \pm 9,91$. A RFC média foi de $19,65 \pm 17,42 \text{ bpm}$ e o $T_{1/2} VO_2$ médio de $168,61 \pm 43,90$ s. Na ecocardiografia, a FEVE média foi $28,0 \pm 8,6\%$, e o SLG médio $-7,5 \pm 3,92\%$ para todos os pacientes do estudo (Tabela 1).

Correlação das variáveis do TECP com as medidas de FEVE e SLG

Ao comparar os dados do TECP com resultados da FEVE (Tabela 2), observou-se uma correlação positiva com o $\max VO_2$ ($r = 0,585$, $p = 0,02$), e negativa com $T_{1/2} VO_2$ ($r = -0,530$; $p = 0,005$). As demais variáveis não apresentaram correlação (Tabela 2).

O SLG mostrou correlação significativa com todas as variáveis do TECP analisadas. Esse parâmetro mostrou uma correlação positiva com o $\max VO_2$ e RFC, e uma correlação inversa com a inclinação do VE/VCO_2 e o $T_{1/2} VO_2$ (Tabela 2, Figura 1).

Em relação ao grupo com $VO_2 > 14 \text{ mL/kg/min}$ e inclinação do $VE/VCO_2 < 35$, e ao grupo com $VO_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ e inclinação do $VE/VCO_2 > 35$, não foram encontradas diferenças quanto às variáveis clínicas, comorbidades e

Tabela 1 – Características da população estudada

Variável	(n = 26)
Idade (anos), média \pm DP	47,31 \pm 12,71
Sexo: n (%)	
Masculino	15 (57,7)
Feminino	11 (42,3)
IMC (Kg/m ²): Média \pm DP	29,31 \pm 5,38
Comorbidades: n (%)	
HAS	20 (77)
DM	15 (61)
Etiologia da Insuficiência Cardíaca: n (%)	
Isquemia	6 (23)
Hipertensão	10 (39)
Miocardite	4 (15)
Doença de Chagas	1 (4)
Idiopática	5 (19)
Medicação: n(%)	
IECA/BRA	23 (88)
Betabloqueador	26 (100)
Diuréticos	22 (84)
FEVE (%) (média \pm DP)	28,0 \pm 8,62
Strain (%) (média \pm DP)	-7,5 \pm 3,92
$\max VO_2$ (média \pm DP)	19,09 \pm 9,52
Inclinação de VE/VCO_2 (média \pm DP)	39,43 \pm 9,91
RFC (bpm) (média \pm DP)	19,65 \pm 17,42
$T_{1/2} VO_2$ (s) (média \pm DP)	168,61 \pm 43,90

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; $\max VO_2$: consumo máximo de oxigênio; inclinação do VE/VCO_2 : inclinação da razão ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono; RFC: recuperação da frequência cardíaca; $T_{1/2} VO_2$: tempo de recuperação de 50% do VO_2 .

medicamentos utilizados. No entanto, observaram-se diferenças nas variáveis ecocardiográficas, como mostradas na Tabela 3.

A área sob a curva ROC (Figura 2) para o valor índice do SLG como preditor de baixa capacidade funcional e de um pior prognóstico foi 0,88 (IC95% = 0,75 a 1,00), com sensibilidade de 75%, especificidade de 83%, valor preditivo positivo de 67%, e valor preditivo negativo de 88%, para um ponto de corte para SLG de $-5,7\%$, $p = 0,03$.

Discussão

No presente estudo, em pacientes com IC sistólica encaminhados para um programa de reabilitação cardiopulmonar, o SLG associou-se significativamente com os parâmetros funcionais do TECP. Aparentemente, o SLG foi mais preciso que a FEVE em classificar os pacientes com IC

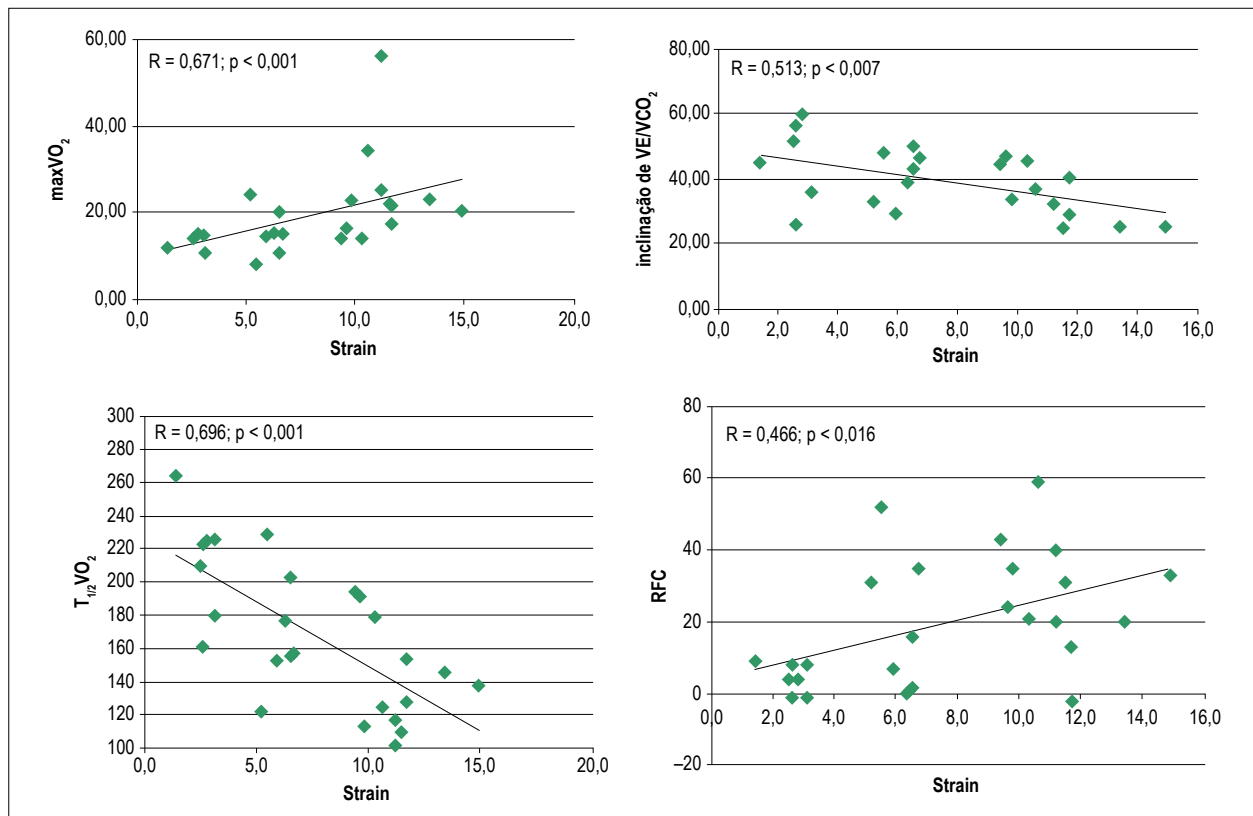


Figura 1 – Gráfico de dispersão do índice do strain longitudinal global (SLG) comparado ao maxVO_2 , à inclinação da razão ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono (VE/CO_2), recuperação da frequência cardíaca (RFC), e tempo de recuperação de 50% do VO_2 ($T_{1/2}\text{VO}_2$).

Tabela 2 – Correlação das variáveis numéricas do teste de exercício cardiopulmonar com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e índice do strain longitudinal global (SLG)

Variáveis	FEVE (valor de p)	SLG (valor de p)
RFC-bpm	0,288 (0,154) ⁽¹⁾	0,466 (0,016) ^{*⁽¹⁾}
maxVO_2	0,585 (0,002) ^{*⁽²⁾}	0,671 (< 0,001) ^{*⁽²⁾}
Inclinação de VE/CO_2	-0,330 (0,100) ⁽¹⁾	-0,513 (0,007) ^{*⁽¹⁾}
$T_{1/2}\text{VO}_2$	-0,530 (0,005) ^{*⁽¹⁾}	-0,696 (< 0,001) ^{*⁽¹⁾}

RFC: recuperação da frequência cardíaca; $T_{1/2}\text{VO}_2$: tempo de recuperação de 50% do VO_2 ; inclinação de VE/CO_2 : inclinação da razão ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono; maxVO_2 : consumo máximo de oxigênio. * $p < 0,05$; (1) – coeficiente de Pearson; (2) – coeficiente de Spearman.

de acordo com a capacidade funcional e, assim, seria capaz de estratificar quais pacientes apresentam um prognóstico ruim, merecendo um tratamento diferenciado, tal como o transplante cardíaco.

Estudos prévios mostraram que a FEVE não teve correlação com a capacidade funcional.^{1,10} No entanto, dados sobre a associação entre a tolerância ao exercício e os resultados da análise por strain cardíaco são limitados. Este estudo mostrou que a FEVE associou-se com maxVO_2 and $T_{1/2}\text{VO}_2$, mas não teve correlação com outras variáveis do TECP. Uma vez que valores de VO_2 pico e da inclinação de VE/CO_2 são parâmetros que ajudam na tomada de decisões em pacientes com IC terminal,^{4,16} e que, no presente estudo, o SLG correlacionou-se com essas variáveis, podemos sugerir que o SLG possa ter significância prognóstica

nesse grupo de pacientes. Ainda, a correlação do SLG com o maxVO_2 e o $T_{1/2}\text{VO}_2$ foi melhor que a da FEVE, demonstrando, assim, que o SLG é uma ferramenta mais precisa.

Hasselberg et al.,¹¹ em seu estudo que avaliou pacientes com IC, tanto com FEVE normal como com FEVE reduzida, mostrou a importância do SLG como um preditor de capacidade no exercício de pacientes com IC e FEVE preservada.¹¹ No entanto, esses autores não conseguiram demonstrar essa relação nos pacientes com FEVE reduzida. Em nosso estudo, nós observamos essa correlação entre SLG e capacidade funcional, o que pode ser explicado pelo fato de que os pacientes incluídos no estudo se encontravam em estágios mais avançados da disfunção cardíaca. A média do SLG em nosso estudo foi pior que no estudo de Hasselbach et al.¹¹

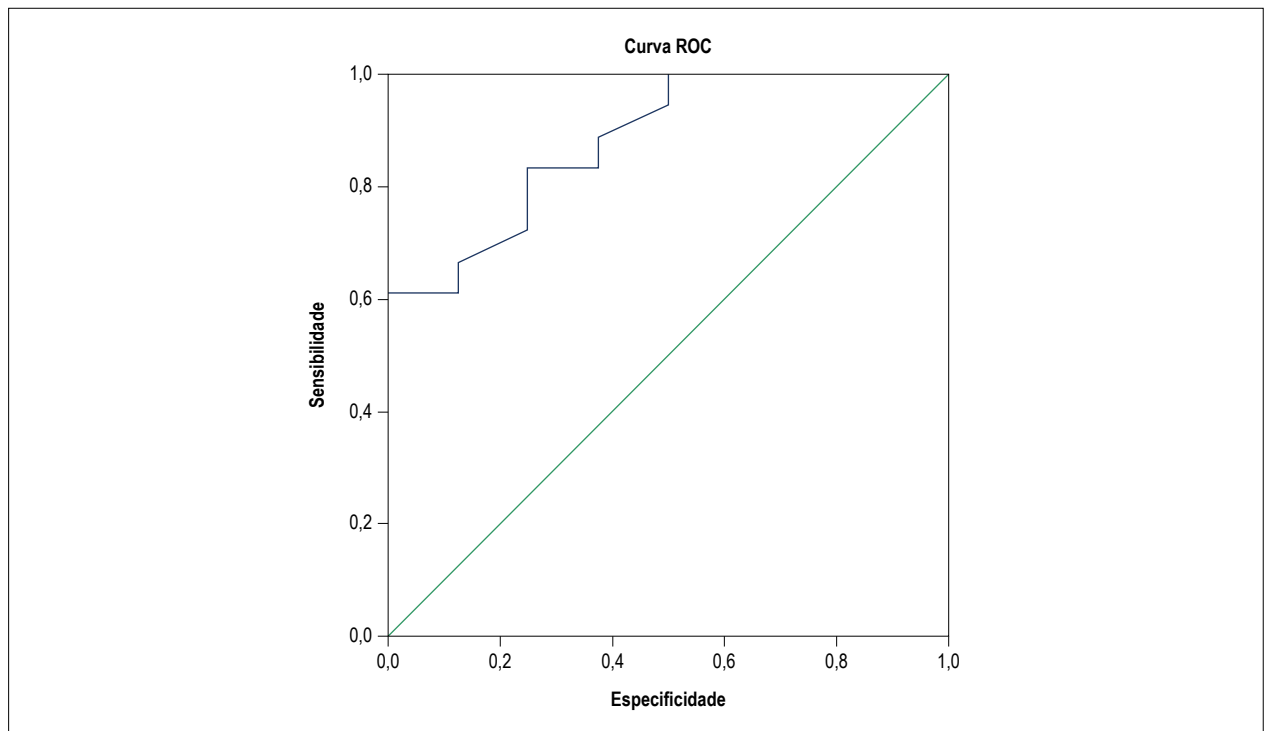


Figura 2 – Curva ROC para avaliar a capacidade do índice do strain longitudinal global (SLG) em prever $VO_2 < 14$ mL/kg/min e inclinação da razão ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono (VE/VCO_2) > 35 ; sensibilidade de 75% e especificidade de 83% para um ponto de corte de SLG de $-5,7\%$, $p = 0,03$.

O $T_{1/2}VO_2$ também tem se mostrado uma importante ferramenta na predição de desfechos. Quanto maior o tempo de recuperação do VO_2 dos pacientes com IC após o exercício físico, pior é o prognóstico cardiovascular.¹⁸⁻²¹ Nosso estudo demonstrou que o SLG foi capaz de identificar os pacientes que apresentam recuperação tardia do VO_2 . Quanto menor o valor do SLG, maior o tempo necessário para o VO_2 após esforço físico reduzir pela metade, sugerindo a hipótese de que o SLG poderia estimar o prognóstico do paciente.

Outra evidência que apoia a importância prognóstica do SLG foi a análise da disautonomia. Sabe-se que existe uma relação entre RFC no primeiro minuto após o exercício físico e a mortalidade. O prognóstico cardiovascular parece ser independente de sintomas, do tipo de protocolo de recuperação, da FEVE e da gravidade das lesões na angiografia coronária.^{7-9,21,22} Este estudo mostrou uma relação direta dos valores de SLG com RFC no primeiro minuto após o esforço, com uma queda menos acentuada na frequência cardíaca dos pacientes que apresentaram menor valor de GLS.

Cameli et al.¹³ avaliaram pacientes com IC grave, com indicação de transplante cardíaco e, por histopatologia do coração após o transplante, observaram que nenhum parâmetro ecocardiográfico, realizado antes do transplante cardíaco, correlacionou-se com a presença de fibrose, com exceção do SLG. Portanto, um SLG mais baixo indica a presença de mais fibrose cardíaca e, conseqüentemente, menor deformação e espessamento do miocárdio, e defeitos no relaxamento e na contratilidade. Essas alterações implicam em baixa capacidade funcional, e são responsáveis

por um pior prognóstico.¹³ No entanto, no estudo de Cameli et al.,¹³ a capacidade funcional não foi avaliada por um teste objetivo tal como o TECP.

Rangel et al.¹² avaliaram pacientes com FEVE menor que 45% e mostraram que o valor de SLG se correlacionou com estágios mais avançados da doença, e foi um preditor independente de expectativa de vida.¹² Portanto, em pacientes com IC grave e FEVE similar, o SLG foi capaz de mostrar quais pacientes apresentariam um desfecho desfavorável. Nosso estudo mostrou que em pacientes com FEVE reduzida, o valor de SLG mais baixo correlacionou-se com parâmetros de TECP que avaliam a tolerância ao exercício e prognóstico da doença.

Ao avaliar o ponto de corte do SLG em prever um prognóstico ruim, Rangel et al.¹² utilizaram o *Seattle Heart Failure Model* para avaliar a sobrevida em longo prazo, e mostraram que o melhor ponto de corte de SLG foi de $-9,5\%$. Nosso estudo correlacionou o valor de SLG com parâmetros de TECP e sugeriu um ponto de corte de $-5,7\%$ para SLG, com sensibilidade de 75% e especificidade de 83% em prever critérios do TECP para transplante cardíaco.

Limitações do estudo

Considerando o pequeno número de pacientes incluídos no estudo, nossos resultados mostrando que o SLG teve forte correlação com dados do TECP e que foi capaz de identificar pacientes com critérios de espirometria para um pior prognóstico, precisam ser comprovados por um estudo que inclua um maior número de pacientes e acompanhamento

Tabela 3 – Comparação entre grupo 1 - VO_2 max > 14 mL/kg/min e/ou inclinação do VE/VCO_2 < 35 e grupo 2 - $maxVO_2$ < 14 mL/kg/min e inclinação do VE/VCO_2 > 35

Variáveis	VO_2 > 14 mL/kg/min e/ou inclinação de VE/VCO_2 < 35 (n = 18)	VO_2 < 14 mL/kg/min e inclinação de VE/VCO_2 > 35 (n = 8)	Valor de p
Idade (anos): Média ± DP	45,7 ± 13,7	51,0 ± 10,0	0,334 ⁽¹⁾
Sexo: n (%)			
Masculino	11 (61,1)	4 (50,0)	0,683 ⁽²⁾
Feminino	7 (38,9)	4 (50,0)	
IMC (Kg/m ²): Média ± DP	29,4 ± 6,1	29,0 ± 3,7	0,849 ⁽³⁾
Comorbidades: n (%)			
HAS	13 (72,2)	7 (87,5)	0,628 ⁽²⁾
DM	10 (55,6)	6 (75,0)	0,420 ⁽²⁾
Etiologia da IC: n (%)			
Isquemia	5 (27,8)	1 (12,5)	0,628 ⁽²⁾
Hipertensão	7 (38,9)	3 (37,5)	1,000 ⁽²⁾
Miocardite	3 (16,7)	1 (12,5)	1,000 ⁽²⁾
Doença de Chagas	1 (5,6)	0 (0,0)	1,000 ⁽²⁾
Idiopática	2 (11,1)	3 (37,5)	0,281 ⁽²⁾
Medicação: n (%)			
IECA/BRA	16 (88,9)	7 (87,5)	1,000 ⁽²⁾
Betabloqueador	18 (100,0)	8 (100,0)	1,000 ⁽²⁾
Diuréticos poupadores de potássio	15 (83,3)	7 (87,5)	1,000 ⁽²⁾
FEVE (%) (média ± DP)	30,6 ± 8,5	22,4 ± 6,0	0,021 ⁽¹⁾
Strain (%) (média ± DP)	8,6 ± 3,8	5,2 ± 3,3	0,037 ⁽³⁾
max VO_2 (média ± DP)	22,1 ± 10,0	12,4 ± 3,3	0,014 ⁽³⁾
Inclinação de VE/VCO_2 (média ± DP)	35,8 ± 9,3	47,5 ± 5,8	0,003 ⁽¹⁾
RFC (bpm) (média ± DP)	20,2 ± 17,2	18,4 ± 19,0	0,004 ⁽³⁾
$T_{1/2}VO_2$ (s) (média ± DP)	147,5 ± 32,1	216,1 ± 25,7	< 0,001 ⁽¹⁾

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; max VO_2 : consumo máximo de oxigênio; inclinação de VE/VCO_2 : inclinação da razão ventilação por minuto/produção de dióxido de carbono; RFC: recuperação da frequência cardíaca; $T_{1/2}VO_2$: tempo de recuperação de 50% do VO_2 ; (1) – teste t de Student; (2) – teste de Mann-Whitney; (3) – teste do qui-quadrado.

em longo prazo, para determinar a real capacidade do SLG na avaliação prognóstica e terapêutica na IC sistólica.

Conclusão

Nos pacientes com IC, o SLG mostrou uma associação significativa com os principais parâmetros do TECp, e foi capaz de classificar os pacientes com baixa capacidade funcional. Portanto, o SLG parece ser um parâmetro mais preciso que a FEVE em estratificar os pacientes com IC. Além disso, o SLG tem um importante papel na avaliação dos pacientes com IC terminal.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brandão SCS, Brandão DC, Leite J, Martins SM, Andrade AD; Obtenção de dados: Maia RJC, Brandão DC, Leite J, Pinheiro F, Araújo BTS, Aguiar MIR, Martins SM; Análise e interpretação dos dados: Brandão SCS, Brandão DC, Leite J, Parente GB, Pinheiro F, Araújo BTS,

Aguiar MIR, Andrade AD; Análise estatística: Brandão SCS, Parente GB; Redação do manuscrito: Maia RJC, Brandão SCS, Leite J; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brandão SCS, Brandão DC, Andrade AD.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FACEPE APQ-0154-4.08/15; FACEPE IBPG-0450-4.08/17; CNPq 432865/2016-0 e CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rafael José Coelho Maia pela Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de protocolo 38572614.1.000.5208. 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. Arena R, Guazzi M, Cahalin LP, Myers J. Revisiting cardiopulmonary exercise testing applications in heart failure: aligning evidence with clinical practice. *Exerc Sport Sci Rev*. 2014;42(4):153-60.
2. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004;147(2):354-60.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
4. Parikh MN, Lund LH, Goda A, Mancini D. Usefulness of peak exercise oxygen consumption and the heart failure survival score to predict survival in patients >65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(7):998-1002.
5. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: Influence of beta-blockade. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):166-73.
6. Freeman JV, Dewey FE, Hadlay DM, Myers J, Froelicher V. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):342-62.
7. Schwartz P, La Rovete MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):177-91.
8. Maddox T, Ross C, Ho P, Masoudi F, Magid D, Daugherty SL, et al. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Heart J*. 2008;156(4):736-44.
9. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implication. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725-33.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
11. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):217-24.
12. Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, Almeida PB, Rodrigues J, Macedo F, et al. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):403-9.
13. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, et al. Left ventricular deformation and myocardial fibrosis in patients with advanced heart failure requiring transplantation. *J Card Fail*. 2016;22(11):901-7.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
15. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vanderbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007;18(6):800-4.
16. Bocchi E, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl. 1):1-33.
17. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G* Power 3: a flexible statistical power analyses program for the social, behavioral and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
18. de Groote P, Milleire A, Decouls E, Nogue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.
19. Scruinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1998;64(2):117-24.
20. Queirós MC, Mendes DE, Ribeiro MA, Mendes M, Rebocho MaJ, Seabra-Gomes R. Recovery kinetics of oxygen uptake after cardiopulmonary exercise test and prognosis in patients with left ventricular dysfunction. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(4):383-98.
21. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):831-8.
22. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.



Strain Longitudinal Global ou Medida da Fração de Ejeção: Qual Método Estratifica Melhor os Pacientes com Insuficiência Cardíaca?

Global Longitudinal Strain or Measurement of Ejection Fraction: Which Method is Better in Stratifying Patients with Heart Failure?

Filipe Ferrari^{1,2} e Willian Roberto Menegazzo^{1,2}

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx), UFRGS, HCPA,² Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Strain Longitudinal Global é Preditor de Baixa Capacidade Funcional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa, de mau prognóstico e com estigma de alta mortalidade.¹ A prevalência atual estimada nos Estados Unidos é de seis milhões de casos, com uma incidência prevista de mais dois milhões de pacientes até 2030.² No Brasil, especificamente, ocorreram mais de 26 mil mortes por IC em 2012, com aproximadamente 230 mil internações sendo atribuídas a essa doença.³

Os principais sintomas da IC incluem dispneia progressiva, fadiga, intolerância ao esforço físico e sinais de sobrecarga volêmica, gerando redução na capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes e aumentando consideravelmente o risco de morbimortalidade.⁴ Nesse sentido, não é raro que o consumo de oxigênio de pico (maxVO_2) seja, em média, aproximadamente 50% menor em pacientes com IC quando comparados a indivíduos saudáveis pareados por variáveis como idade e sexo.⁵ Por sua vez, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é um método amplamente utilizado e confiável nesse cenário, com papel consistente na estratificação de risco de pacientes com IC e com diversas variáveis obtidas com valor prognóstico consolidado. O maxVO_2 é um importante marcador de mortalidade em 1 ano, superando a fração de ejeção e a pressão capilar pulmonar; sendo utilizado como Classe I para definição de candidatura para transplante cardíaco.⁶ Outros marcadores prognósticos obtidos do TECP, como a medida da eficiência ventilatória através da inclinação VE/VCO_2 , a presença de ventilação periódica, inclinação da eficiência de captação do oxigênio (OUES), a recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto, a competência cronotrópica e a pressão parcial de dióxido de carbono no repouso (PetCO_2) se mostraram marcadores prognósticos importantes nesta população.^{7,8}

Os pacientes com IC são comumente classificados de acordo com a sua fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); no entanto, o valor prognóstico da FEVE pode ser

controverso.⁹ Seguindo esse raciocínio, apesar da medida da FEVE ser um método validado e utilizado amplamente há décadas, a avaliação da deformação miocárdica através do Strain Longitudinal Global (SLG) vem demonstrando maior eficácia na análise do desarranjo global do ventrículo esquerdo quando comparado à medida da FEVE. O SLG pode fornecer valor adicional na estratificação prognóstica da IC, independentemente dos valores da FEVE, e servir como instrumento adicional na tomada de decisão terapêutica em situações clínicas específicas nessa população, como: implante de cardiodesfibriladores e resincronizadores, indicação de dispositivos de assistência ventricular e seguimento de pacientes com cardiotoxicidade por quimioterápicos.¹⁰

Recentemente, Park et al.¹¹ avaliaram o valor prognóstico do SLG em mais de 4 mil indivíduos com IC aguda, divididos em FEVE preservada ($\geq 50\%$), *midrange* (40-49%) e reduzida ($< 40\%$). O desfecho primário analisado foi mortalidade por todas as causas, avaliada num período de 5 anos. Os pacientes com FEVE reduzida e FEVE preservada apresentaram menor e maior SLG, respectivamente. O SLG, mas não a FEVE, foi um preditor independente de mortalidade em todo o grupo de pacientes. Não houve diferença significativa de mortalidade entre os 3 grupos; todavia, aqueles com FEVE reduzida tiveram mortalidade ligeiramente maior comparados com FEVE *midrange* ou preservada (41%, 38% e 39%), respectivamente.¹¹ Corroborando com esses resultados, Sengelov et al.¹² em análises ecocardiográficas de mais de mil pacientes, mostraram que o SLG foi o maior preditor de mortalidade em pacientes com IC e FEVE reduzida. Mesmo após ajuste para diversas variáveis, como idade, sexo, colesterol, pressão arterial, frequência cardíaca, cardiopatia isquêmica e parâmetros ecocardiográficos convencionais, nenhum outro parâmetro ecocardiográfico permaneceu como preditor independente após ajuste para essas variáveis. Portanto, apesar da necessidade de ensaios clínicos randomizados futuros para confirmação da aplicabilidade do método na prática clínica, as evidências apontam para uma superioridade do SLG para a predição de mortalidade em pacientes com IC, mais do que a própria FEVE.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Maia et al.¹³ conduziram um estudo transversal para verificar a correlação entre achados do SLG e parâmetros do TECP em uma amostra composta por 26 pacientes com IC de ambos os sexos, sedentários, classe funcional II e III da NYHA, FEVE reduzida e idade média de 47 anos. Os pacientes apresentaram um *strain* médio de $-7,5 \pm 3,92$, maxVO_2

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca Sistólica; Contração Miocárdica; Miocárdio Atorreado; Volume Sistólico; Distensão; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Filipe Ferrari •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua Mariana Prezzi, 617, 43B. CEP: 95034-460, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, RS – Brasil
E-mail: ferrari.filipe88@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190151

de $19,09 \pm 9,52$ mL.kg.min, inclinação de VE/VCO_2 de $39,43 \pm 9,91$, recuperação da frequência cardíaca (RFC) de $19,65 \pm 17,42$ e um $T_{1/2}VO_2$ (s) de $168,61 \pm 43,90$. Foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre o SLG e todas as variáveis do TECP analisadas, leia-se: RFC, $\max VO_2$, inclinação de VE/VCO_2 e $T_{1/2}VO_2$ (s).

Em relação à RFC no primeiro minuto pós-esforço, naqueles pacientes cuja redução da FC foi mais demorada, observou-se uma forte correlação com valores mais baixos no SLG. Quando a FEVE foi confrontada aos dados obtidos pelo TECP, houve correlação significativa apenas com o $\max VO_2$ (direta) e com o $T_{1/2}VO_2$ (s) (inversa). Todavia, o SLG foi capaz de prever todas as variáveis analisadas pelo TECP. Em síntese, a mensagem central do estudo é a demonstração da correlação da capacidade funcional e de outras variáveis do TECP ao SGL, ambos com papel prognóstico estabelecido, e a demonstração de que o SLG pode ser mais preciso para

classificação da gravidade dos pacientes com IC comparado à FEVE, o que agrega importante conhecimento e possíveis aplicações futuras nesse cenário.

Entretanto, no estudo de Maia et al.¹³ há ressalvas importantes que devem ser consideradas. O baixo tamanho da amostra é uma limitação importante do estudo, o que não permite que os dados sejam extrapolados e usados ainda de maneira rotineira na prática clínica. O estudo também não teve desenho e poder para a demonstração do impacto prognóstico dos achados. Por outro lado, os dados corroboram com achados prévios da literatura, indicando que quanto menor o valor encontrado no SLG encontrado, menor tende a ser a capacidade funcional do indivíduo; esses dados são relevantes, pois predizem pior prognóstico. Esses achados ajudam a abrir novas portas e perspectivas para maiores estudos nesse cenário, os quais podem confirmar as importantes mensagens apresentadas na literatura e fortalecida pelos autores brasileiros.

Referências

1. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 24;3:17058.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
3. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I brazilian registry of heart failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
4. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med*. 2019;34(1):11-43.
5. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical importance of cardiopulmonary exercise testing and aerobic training in patients with heart failure. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(2):75-87.
6. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmonds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
7. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(6):1177-83.
8. Leite JJ, Mansur AJ, De Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
10. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial strain in the assessment of patients with heart failure: a review. *JAMA Cardiol*. 2019 Feb 27. [Epub ahead of print].
11. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947-57.
12. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1351-59.
13. Maia RJC, Brandão SCS, Brandão DC, Leite J, Parente GB, Pinheiro F, et al. Global Longitudinal Strain Predicts Poor Functional Capacity in Patients with Systolic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2):188-194.



Nível Alto de Lipoproteína (a) como Preditor de Insuficiência Cardíaca Recorrente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: um Estudo de Coorte

High Level of Lipoprotein(a) as Predictor for Recurrent Heart Failure in Patients with Chronic Heart Failure: a Cohort Study

Jianlong Yan,^{1*} Yanbin Pan,^{2*} Junhui Xiao,¹ Wenxue Ma,¹ Li Li,¹ Mingjiang Zhong,¹ Haiquan Long,¹ Fanliang Kong,¹ Wenming Shao³

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University – Cardiology,¹ Guangzhou – China

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University - Intensive Care Unit,² Guangzhou – China

The First Affiliated Hospital of Jinan University – Emergency,³ Guangzhou – China

* Jianlong Yan e Yanbin Pan contribuíram igualmente para este estudo

Resumo

Fundamento: Níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] são reconhecidos como um fator de risco significativo para doença vascular aterosclerótica. No entanto, existem dados limitados sobre a associação entre a Lp(a) e insuficiência cardíaca (IC) recorrente em pacientes com IC crônica causada por doença arterial coronariana (DAC).

Objetivo: Níveis elevados de Lp(a) podem ter um impacto prognóstico na IC recorrente em pacientes com IC crônica por DAC.

Métodos: Um total de 309 pacientes com IC crônica causada por DAC foram consecutivamente incluídos neste estudo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com os níveis de Lp(a), acima ou abaixo do nível mediano de toda a coorte (20,6 mg/dL): o grupo Lp(a) alto (n = 155) e o grupo Lp (a) baixo (n = 154). Um $p < 0,05$ bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Durante a mediana do período de seguimento de 186 dias, 31 casos de um total de 309 pacientes (10,03%) não puderam ser contatados durante o acompanhamento. A análise de Kaplan-Meier demonstrou que pacientes com níveis mais elevados de Lp(a) apresentavam maior incidência de IC recorrente do que aqueles com níveis mais baixos de Lp(a) (log-rank $< 0,0001$). Uma análise de regressão multivariada de Cox revelou que os níveis de Lp(a) foram independentemente correlacionados com a incidência de IC recorrente após ajuste de potenciais fatores de confusão (hazard ratio 2,720, intervalo de confiança de 95%: 1,730-4,277, $p < 0,0001$).

Conclusões: Em pacientes chineses com IC crônica causada por DAC, níveis elevados de Lp(a) estão associados de forma independente à IC recorrente. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):197-204)

Palavras-chave: Lipoproteínas; Apolipoproteínas; Insuficiência Cardíaca; Doença da Artéria Coronariana; Hipertensão; Diabetes Mellitus; Ecocardiografia/métodos; Estudos de Coortes.

Abstract

Background: Elevated plasma levels of Lipoprotein(a) [Lp(a)] are recognized as a significant risk factor for atherosclerotic vascular disease. However, there are limited data regarding association between Lp(a) and recurrent heart failure (HF) in patients with chronic HF caused by coronary heart disease (CHD).

Objective: Elevated levels of Lp(a) might have a prognostic impact on recurrent HF in patients with chronic HF caused by CHD.

Methods: A total of 309 patients with chronic HF caused by CHD were consecutively enrolled in this study. The patients were divided into 2 groups according to whether Lp(a) levels were above or below the median level for the entire cohort (20.6 mg/dL): the high Lp(a) group (n = 155) and the low Lp(a) group (n = 154). A 2-sided $p < 0.05$ was statistically considered significant.

Results: During the median follow-up period of 186 days, 31 cases out of a total of 309 patients (10.03%) could not be reached during follow-up. A Kaplan-Meier analysis demonstrated that patients with higher Lp(a) levels had a higher incidence of recurrent HF than those with lower Lp(a) levels (log-rank < 0.0001). A multivariate Cox regression analysis revealed that Lp(a) levels were independently correlated with the incidence of recurrent HF after adjustment of potential confounders (hazard ratio: 2.720, 95 % confidence interval: 1.730-4.277, $p < 0.0001$).

Conclusions: In Chinese patients with chronic HF caused by CHD, elevated levels of Lp(a) are independently associated with recurrent HF. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):197-204)

Keywords: Lipoproteins; Apolipoproteins; Heart Failure; Coronary Artery Disease; Hypertension; Diabetes Mellitus; Echocardiography/methods; Cohort Studies.

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

Correspondência: Junhui Xiao •

Huadu District People's Hospital, Southern Medical University, 48 Xinhua Road, Huadu, Guangzhou, Guangdong, 510800 - China.

E-mail: xiaojunhui2009@hotmail.com

Artigo recebido em 18/09/2018, revisado em 03/11/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190120

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema grave e global de saúde pública.¹ De acordo com relatos anteriores, a prevalência de IC é estável em aproximadamente 1% a 2% da população em geral, mas esse número aumenta acentuadamente para 20% dos idosos acima dos 80 anos de idade.² Na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, o crescente número de pacientes com IC já se tornou uma epidemia significativa e uma das principais causas de hospitalizações, morbidade e mortalidade, apesar dos avanços no tratamento da IC.³⁻⁶

Níveis plasmáticos elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)] são reconhecidos como um fator de risco significativo para doença cardíaca aterosclerótica e cerebrovascular.⁷⁻¹¹ A Lp(a) consiste em uma molécula semelhante à partícula da lipoproteína de baixa densidade (LDL), contendo apolipoproteína B-100 (apoB) e uma molécula de uma glicoproteína grande, altamente polimórfica, denominada apolipoproteína (a) (apoA), que são ligadas por uma única ligação de dissulfeto.¹² Estudos mostraram que a Lp(a) contribui para o risco de doença cardiovascular via múltiplos mecanismos, como mecanismos pró-aterogênicos, pró-inflamatórios e potencialmente, antifibrinolíticos.¹³⁻¹⁵

Nos estudos correntes, os níveis elevados de Lp(a) demonstraram ser um fator de risco independente para infarto do miocárdio,⁸ acidente vascular cerebral (AVC),⁷ estenose aórtica,¹⁶ e, como demonstrado agora, IC.¹⁷ No entanto, nenhum estudo mostrou uma associação significativa entre os níveis de Lp(a) e IC recorrente em participantes com IC crônica causada por doença arterial coronariana (DAC). Portanto, nosso estudo procurou avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de Lp(a) e IC recorrente em pacientes com IC crônica causada por DAC.

Métodos

Desenho e população do estudo

No total, 309 pacientes hospitalizados e diagnosticados com IC crônica devido a DAC, tratados no *First Affiliated Hospital of Jinan University*, Guangzhou, China, foram consecutivamente incluídos em um período contínuo entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. A IC crônica foi diagnosticada por dois cardiologistas com base nas diretrizes da *European Society of Cardiology* de 2016.¹⁸ Os pacientes foram incluídos com base nos seguintes critérios: 1) a etiologia relacionada à IC crônica e a DAC; 2) os pacientes apresentavam IC na classe funcional II a IV da *New York Heart Association*. Os seguintes critérios foram utilizados para exclusão de pacientes: 1) presença de IC crônica secundária a outras cardiopatias, como cardiopatia valvar, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardite e doença pericárdica; 2) pacientes com complicações devido a doenças infecciosas, doenças autoimunes, tumor maligno, doença hepática grave, doença renal terminal com diálise e doença sistêmica, como hipertireoidismo; 3) pacientes sem dados clínicos; 4) pacientes em uso de medicamentos que afetam os níveis de Lp(a) (ácido nicotínico, incluindo niceritrol, nicotinato de tocoferol e nicomol).

Os dados na primeira admissão foram coletados para pacientes com múltiplas hospitalizações. A hipertensão foi definida como pressão arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas repetidas, ou o uso de medicação anti-hipertensiva. A diabetes mellitus (DM) foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde.¹⁹ Avaliamos a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de acordo com a equação *Chinese Modification of Diet in Renal Diseases*, considerando a creatinina sérica, idade e sexo.²⁰ Este estudo foi aprovado pela Comitê de Ética do *First Affiliated Hospital of Jinan University* e está de acordo com a Declaração de Helsinque. O consentimento informado por escrito foi obtido dos participantes incluídos no estudo.

Medidas laboratoriais

De forma geral, as amostras de sangue venoso foram obtidas na 2ª manhã de internação após 8 horas de jejum. Os níveis séricos de Lp(a) foram medidos por imunoenaios de aglutinação em látex e as apolipoproteínas foram determinadas por imunonefelometria de taxa fixa (*fixed-rate immunonephelometry*) utilizando um analisador de química clínica HITACHI 7600 (Hitachi High-Technologies Corporation, Tóquio, Japão).

Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico transtorácico foi realizado em cada paciente incluído no estudo por um ultrassonografista experiente, utilizando um sistema de ultrassom cardíaco Philips IE33 (Philips Healthcare, Holanda) no período de 24 a 48 horas após a internação e 24 horas após a intervenção coronária percutânea (ICP) primária. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi estimada pelo método de Simpson modificado.

Desfecho clínico e seguimento

O desfecho primário avaliado no presente estudo foi a recorrência de IC. Os pacientes incluídos neste estudo foram acompanhados por 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a alta, com acesso a: 1) prontuários médicos, *workstations* eletrônicas ambulatoriais e sistema de seguro de saúde; 2) telefone ou visitas presenciais. No caso de falhas no seguimento, contatamos a família ou vizinhos do paciente ou até mesmo o seu local de trabalho.

Análise estatística

Primeiramente, as variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média (desvio padrão [DP]); as variáveis não-normais foram relatadas como mediana (intervalo interquartil [IIQ]). As variáveis categóricas foram descritas como números e/ou porcentagens. As médias de 2 variáveis contínuas normalmente distribuídas foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. O teste U de Mann-Whitney foi empregado para comparar médias de dois grupos de variáveis não distribuídas normalmente. As frequências das variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste χ^2 de Pearson.

Em segundo lugar, os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com os níveis de Lp(a), acima ou abaixo do nível mediano de toda a coorte (20,6 mg/dL): o grupo Lp(a) alto (n = 155) e o grupo Lp(a) baixo (n = 154). A taxa livre de eventos para a IC recorrente foi plotada em um gráfico utilizando o método de Kaplan-Meier com o teste de log-rank.

Em terceiro lugar, analisamos a relação dos níveis plasmáticos da Lp(a) como uma variável contínua e como variáveis categóricas com a IC recorrente. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar essas relações, tanto com ajuste quanto sem ajuste para as variáveis de confusão. No modelo I de regressão ajustado, foram incluídos o número de stents, lesões múltiplas, antagonistas de aldosterona, LN-NT-proBNP, pressão arterial sistólica (PAS), e classe NYHA. O modelo II foi ajustado para as mesmas variáveis do modelo I, acrescentando-se os seguintes fatores de riscos: sexo, DM, fibrilação atrial (FA), hipertensão, lesão de artéria descendente anterior, ICP anterior, duas lesões, uso de diuréticos, inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina II (BRAs), digoxina, betabloqueadores, medicamentos antidiabéticos, frequência cardíaca, colesterol total, potássio, lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C), lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C), triglicérides, hemoglobina, FEVE, idade, índice de massa corporal (IMC), e TFGc.

O software MedCalc versão 15.2.2 foi utilizado para calcular os resultados clínicos com risco relativo e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A análise de modelos de riscos proporcionais de Cox foi realizada utilizando o software estatístico EmpowerStats (<http://www.empowerstats.com>, X&Y Solutions, Inc. Boston, MA) e o pacote estatístico R (<http://www.R-project.org>). Um $p < 0,05$ bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características basais

Um total de 309 pacientes com IC crônica causada por DAC foram incluídos neste estudo. Trinta e um pacientes (10,03%) não puderam ser contactados durante o seguimento. A média de idade dos pacientes foi de $68,6 \pm 11,6$ anos, sendo 174 (56,3%) do sexo masculino. As medianas (IIQ) dos dois grupos, de nível baixo e alto de Lp(a), foram 12,0 (7,6-16,6) mg/dL e 35,3 (25,4-52,0) mg/dL, respectivamente ($p < 0,001$).

As características basais e os resultados laboratoriais, históricos médicos e medicamentos na alta hospitalar são mostrados na Tabela 1. Houve diferenças na classe NYHA, FEVE, NT-proBNP, Lp(a), IM anterior, ICP anterior, múltiplas lesões e número de stents entre os 2 grupos. Entretanto, não houve diferenças na medicação na alta hospitalar, idade, sexo masculino, tabagismo atual, IMC, frequência cardíaca, TFGc, perfil lipídico convencional, DM, FA, hipertensão, cirurgia de revascularização miocárdica anterior.

Desfechos clínicos

O período mediano de acompanhamento foi de 186 dias, com um máximo de 365 dias. Os desfechos clínicos dos

grupos estão resumidos na Tabela 2. A IC recorrente foi significativamente diferente entre os dois grupos, mas a morte cardíaca, a síndrome coronariana aguda e o acidente vascular cerebral isquêmico não foram. A presença da Lp(a) elevada foi associada a uma taxa maior de IC recorrente (51,3% vs. 78,1%, $p < 0,0001$).

Análise de sobrevida de Kaplan-Meier

A análise de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou que os pacientes do grupo com nível alto de Lp(a) apresentaram uma taxa de incidência significativamente maior de IC recorrente do que o grupo com nível baixo de Lp(a) (log-rank $p < 0,0001$) (Figura 1).

Hazard ratio (intervalo de confiança de 95%) para eventos recorrentes de HF

Considerando o grupo com Lp(a) $< 20,6$ como grupo de referência, o grupo com Lp(a) $\geq 20,6$ apresentou maiores riscos para IC recorrente, com HR de 3,071 (IC 95%, 2,283-4,130, $p < 0,0001$). Quando ajustada para parâmetros clínicos, como o número de stents, lesões múltiplas, antagonistas de aldosterona, LN-NT-proBNP, PAS, classe NYHA, o HR do grupo com Lp(a) $\geq 20,6$ foi de 2,244 (IC 95%, 1,493-3,371, $p = 0,0001$). O HR do grupo com ajuste II aumentou após ajuste adicional para outras variáveis de confusão conhecidas. Em comparação com o grupo de referência, o HR do grupo com Lp(a) $\geq 20,6$ foi de 2,720 (IC 95%, 1,730-4,277, $p = 0,0001$). Além disso, análises com os níveis plasmáticos de Lp(a) como uma variável contínua foram realizadas para a população total, o que mostra que essas associações permaneceram estatisticamente significativas após os ajustes I e II (tabela 3).

Discussão

Que seja de nosso entendimento, este é o primeiro estudo a analisar a associação entre os níveis basais de Lp(a) e a IC recorrente em pacientes com IC crônica por DAC. Descobrimos que um nível mais alto de Lp(a) é um preditor independente da ocorrência de IC recorrente em pacientes com IC crônica causada por DAC.

Vários estudos anteriores demonstraram a associação entre os níveis de Lp(a) e eventos cardíacos e cerebrovasculares. Altos níveis de Lp(a) estão associados com risco aumentado de infarto do miocárdio em um estudo prospectivo da população em geral com 16 anos de seguimento.⁸ Um estudo revelou que os níveis de Lp(a) na hospitalização eram independentemente correlacionados com a ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM) em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST)²¹ Outro estudo sugeriu que um nível elevado de Lp(a) estava significativamente associado à mortalidade em longo prazo após angiografia coronariana ou intervenção coronariana percutânea.²² Embora muitos estudos tenham demonstrado que a Lp(a) é um dos fatores de risco independentes para desfechos cardíacos e cerebrovasculares adversos, há poucos dados basais disponíveis a respeito dos níveis de Lp(a) e a IC recorrente. Em nosso estudo, mostramos que os níveis basais de Lp(a) $\geq 20,6$ mg/dL estavam associados

Tabela 1 – Características basais da população estudada

Variáveis	Todos os pacientes (n = 309)	Grupo Lp(a) baixo (n = 154)	Grupo Lp(a) alto (n = 155)	Valor de p
Idade (anos)	68,6 ± 11,6	68,5 ± 11,7	68,8 ± 11,6	0,833
Sexo masculino (%)	174 (56,3)	79 (51,3)	95 (61,3)	0,077
Fumante atual (%)	72 (23,3)	31 (20,1)	41 (26,5)	0,189
Consumo de álcool (%)	15 (4,9)	6 (3,9)	9 (5,8)	0,435
Frequência cardíaca (batimentos/min)	81,6 ± 18,5	81,7 ± 18,0	81,5 ± 19,1	0,920
IMC (kg/m ²)	21,9 ± 4,5	22,4 ± 4,5	21,5 ± 4,5	0,087
PAS (mmHg)	142,5 ± 28,1	146,0 ± 29,3	139,0 ± 26,4	0,801
Classe NYHA (%)				< 0,001
II	154 (49,8)	103 (66,9)	51 (32,9)	
III	102 (33,0)	32 (20,8)	70 (45,2)	
IV	53 (17,2)	19 (12,3)	34 (21,9)	
Potássio (mmol/L)	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,4	0,754
Sódio (mmol/L)	141,1 ± 4,2	141,2 ± 3,9	141,0 ± 4,4	0,633
Hemoglobina (g/dL)	131,0 ± 17,8	130,6 ± 16,3	131,2 ± 19,2	0,760
NT-proBNP (pg/mL)	3109,0 (1500,0-6313,0)	1534,5 (1075,0-2523,5)	5977,0 (3222,0-8835,0)	< 0,001
LN-NT-proBNP (pg/mL*)	8,0 ± 0,8	7,4 ± 0,7	8,6 ± 0,6	< 0,001
FEVE (%)	48,3 ± 4,2	49,2 ± 3,8	47,4 ± 4,4	< 0,001
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	85,3 ± 29,8	88,4 ± 28,1	82,1 ± 31,1	0,063
CT (mg/dL)	156,7 (129,7-190,4)	161,0 (135,3-187,9)	156,0 (127,3-191,9)	0,974
Lp(a) (mg/dL)	20,6 (12,0-35,3)	12,0 (7,6-16,6)	35,3 (25,4-52,0)	< 0,001
HDL-C (mg/dL)	42,6 (36,4-50,3)	42,8 (36,1-50,3)	42,6 (37,0-49,5)	0,762
LDL-C (mg/dL)	90,3 (72,6-118,1)	92,1 (74,9-111,2)	88,4 (64,3-121,8)	0,609
TG (mg/dl)	117,8 (82,3-167,3)	125,7 (81,5-189,5)	112,5 (83,7-155,4)	0,133
Lesão ADA (%)	278 (90,0)	137 (89,0)	141 (91,0)	0,557
Duas lesões (%)	91 (29,4)	41 (26,6)	50 (32,3)	0,277
Lesões múltiplas (%)	89 (28,8)	34 (22,1)	55 (35,5)	0,009
Número de stents (%)				< 0,001
0	141 (45,6)	87 (56,5)	54 (34,8)	
1	96 (31,0)	47 (30,5)	49 (31,6)	
2	50 (16,2)	11 (7,1)	39 (25,2)	
3	14 (4,5)	5 (3,2)	9 (5,8)	
4	8 (2,6)	4 (2,6)	4 (2,6)	
Histórico de				
DM (%)	130 (42,1)	57 (37,0)	73 (47,1)	0,073
FA (%)	32 (10,4)	18 (11,7)	14 (9,0)	0,444
Hipertensão (%)	251 (81,2)	131 (85,1)	120 (77,4)	0,085
IM prévio (%)	91 (29,4)	33 (21,4)	58 (37,4)	0,002
CRM prévia (%)	2 (0,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	0,475
ICP prévia (%)	164 (53,1)	66 (42,9)	98 (63,2)	< 0,001
Medicamentos na alta hospitalar				
Diuréticos (%)	183 (59,2)	88 (57,1)	95 (61,3)	0,458
Digoxina (%)	12 (3,9)	5 (3,2)	7 (4,5)	0,564
IECA/BRA (%)	285 (92,2)	140 (90,9)	145 (93,5)	0,386

Continuação

Bloqueadores beta (%)	276 (89,3)	133 (86,4)	143 (92,3)	0,093
Antagonistas de aldosterona (%)	171 (55,3)	83 (53,9)	88 (56,8)	0,611
Medicamentos antiplaquetários (%)	296 (95,8)	146 (94,8)	150 (96,8)	0,389
Estatinas (%)	303 (98,1)	150 (97,4)	153 (98,7)	0,405
Drogas antidiabéticas (%)	125 (40,5)	55 (35,7)	70 (45,2)	0,091

FA: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; Lp(a): lipoproteína (a); LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ADA: lesão da artéria descendente anterior esquerda; Classe NYHA: classe New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; IM prévio: infarto do miocárdio prévio; CRM prévia: Cirurgia de revascularização do miocárdio prévia; ICP prévia: intervenção coronária percutânea prévia; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides. * LN-NT-proBNP: logaritmo natural do NT-proBNP. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP), mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou n (%).

Tabela 2 – Desfechos clínicos

Variáveis	Grupo Lp(a) baixo (n = 154)	Grupo Lp(a) alto (n = 155)	RR	IC95%	Valor de p
IC recorrente	79 (51,3)	121 (78,1)	1,52	1,28-1,81	< 0,0001
AVC isquêmico	1 (0,6)	3 (1,9)	2,98	0,31-28,34	0,3419
SCA	1 (0,6)	5 (3,2)	4,97	0,59-42,03	0,1412
IAMSS-ST	0 (0)	2 (1,3)	4,97	0,24-102,65	0,2995
IAMCS-ST	1 (0,6)	3 (1,9)	2,98	0,31-28,34	0,3419
Morte cardíaca	0 (0)	2 (1,3)	4,97	0,24-102,65	0,2995

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; SCA: síndrome coronariana aguda; IC: intervalo de confiança; IC: insuficiência cardíaca; IAMSS-ST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; RR: risco relativo; IAMCS-ST: infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. Os dados são apresentados como n (%).

a um risco significativamente aumentado de IC recorrente, com HR de 2.720 (IC95%, 1.730-4.277; $p < 0,0001$) em pacientes com IC crônica devido a DAC durante o seguimento de um ano, mesmo após o ajuste para covariáveis maiores. Essa associação observada é consistente com os achados de um estudo prospectivo em larga escala em uma população dinamarquesa com 98.097 participantes, com idades entre 48 e 67 anos na linha basal e acompanhados por até 21 anos (média 7). O risco de IC atribuível à população foi de 9% para níveis elevados de Lp(a).¹⁷

Atualmente, existem algumas possíveis razões para a IC. Dois possíveis mecanismos podem explicar essa relação entre a ocorrência de Lp(a) e IC: 1) O aumento do risco de IC devido aos níveis elevados de Lp(a) foi parcialmente mediado pelo infarto do miocárdio e/ou estenose da valva aórtica,^{17,23} cujo fenômeno também pode ser observado em nosso estudo. No entanto, a maior parte ainda não pode ser explicada por essas vias. 2) Devido às suas propriedades pró-aterogênicas, o aumento da rigidez arterial, incluindo a não complacência vascular na aorta, foi fortemente associado ao aumento do risco de IC.²⁴ Como os dados ecocardiográficos não foram coletados, não foi possível examinar as associações dos níveis de Lp(a), estenose aórtica, rigidez arterial e IC em nosso estudo. Em comparação com estudos anteriores, nosso estudo incluiu pacientes com histórico de IC crônica. Além disso, os pacientes apresentavam função sistólica ventricular esquerda deficiente. Os fatores citados acima são possíveis causas de recorrência de IC.

Além disso, o valor mediano de Lp(a) também é diferente entre diferentes etnias, como caucasianos não-hispânicos (mediana, 12 mg/dL [IIQ, 5-32 mg/dL]) e japoneses (mediana, 13 mg/dL [IIQ, 5-26 mg/dL]).²⁵ Em nosso estudo, a Lp(a) foi maior do que em outras populações (mediana, 20,6 mg/dL [IIQ, 12,0-35,5 mg/dL]). A Apo(a) contém 10 subtipos de KIV repetidos, compostos por uma única cópia de KIV1, múltiplas cópias de KIV2, uma única cópia de KIV3 ~ 10.¹² Os níveis de Lp(a) são geneticamente determinados pela variação do número de cópias repetidas do *kringle* IV tipo 2 (KIV-2) no gene *LPA* e em vários polimorfismos de nucleotídeo único.²⁵ O número de repetições foi inversamente associado aos níveis de Lp(a).²⁵ Além disso, Frischmann et al.,²⁶ observaram que níveis plasmáticos aumentados de LP(a) estão associados com disfunção renal. Em nosso estudo, os indivíduos incluídos apresentaram taxas mais baixas de filtração glomerular, o que leva a uma *clearance* (depuração) menor de Lp(a) e níveis plasmáticos mais elevados do que em outras populações chinesas estudadas anteriormente.

Em nosso estudo, as taxas de uso de estatinas foram de até 97,4% e 98,7% em pacientes dos grupos com Lp(a) baixo e Lp(a) alto, respectivamente, e a maioria dos pacientes recebeu terapia com estatinas durante o seguimento, embora o uso das estatinas tenha sido originalmente proposto para diminuir os níveis de LDL-C. Além disso, estudos anteriores mostraram que a terapia com estatinas não alterou facilmente os níveis de Lp(a).^{27,28} Sobre o tratamento de redução da Lp(a), o

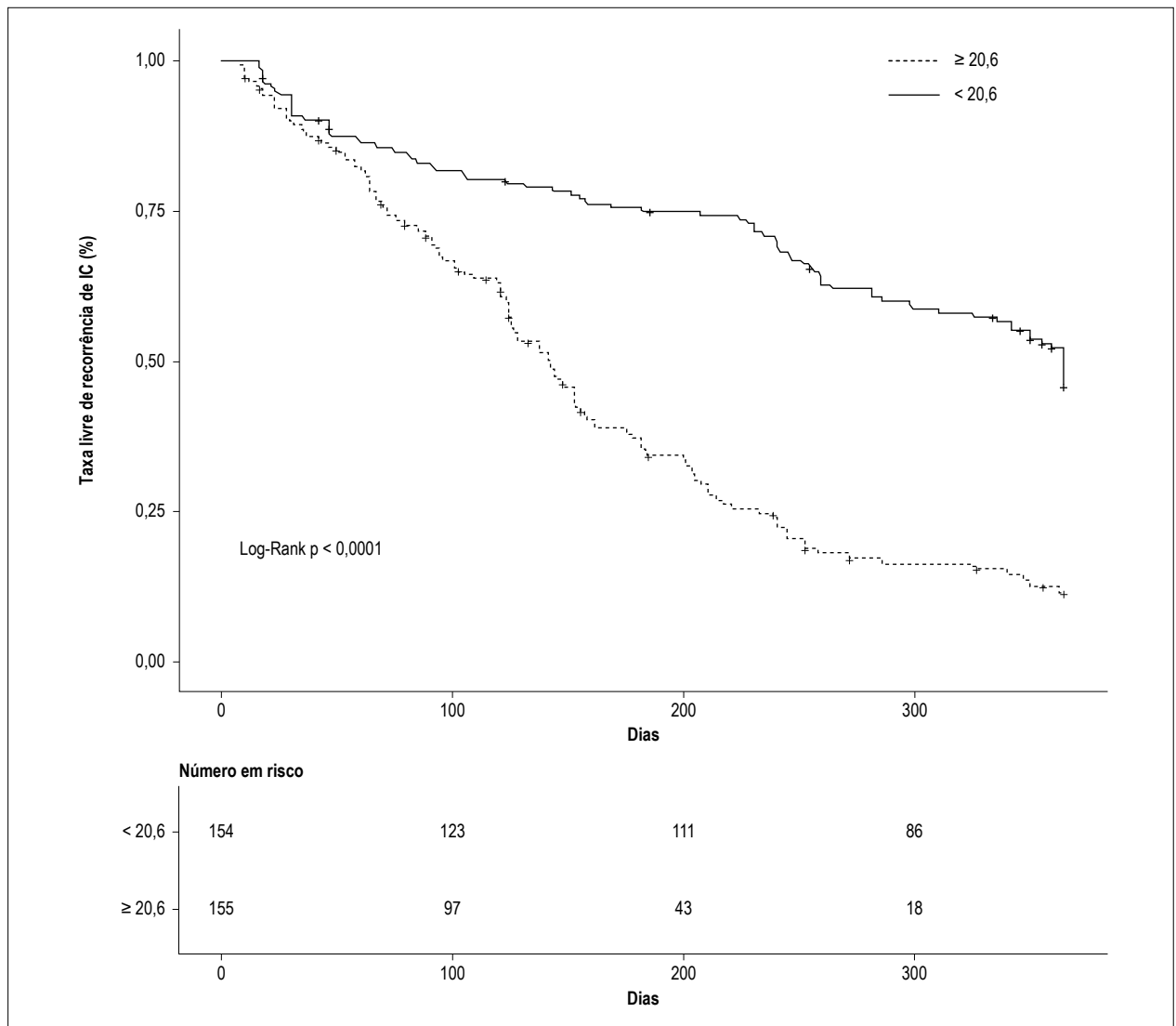


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para taxa livre de recorrência de IC de acordo com os níveis de Lp (a). IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 3 – Associações entre níveis basais de LP(a) e a insuficiência cardíaca recorrente

Exposure	HR Não-ajustado (IC95%)	Valor de p	HR Ajuste I (95%CI)	Valor de p	HR Ajuste II (95%CI)	Valor de p
LP(a)	1,022 (1,016-1,028)	< 0,0001	1,014 (1,006-1,023)	0,0008	1,018 (1,009-1,027)	0,0001
LP(a)						
<math>< 20,6</math>	1,0		1,0		1,0	
$\ge 20,6$	3,071 (2,283-4,130)	< 0,0001	2,244 (1,493-3,371)	0,0001	2,720 (1,730-4,277)	< 0,0001

AF: fibrilação atrial; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL-C: lipoproteína de alta densidade-colesterol; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; ADA: lesão da artéria descendente anterior esquerda; Lp (a): lipoproteína (a); Classe NYHA: classe New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; ICP anterior: intervenção coronária percutânea anterior; PAS: pressão arterial sistólica; CT: colesterol total; TG: triglicérides. Modelo não ajustado, ajustado para: nenhum. Ajuste I do modelo ajustado para: número de stents, lesões múltiplas, antagonistas da aldosterona, LN-NT-proBNP, SBP, classe NYHA.

tratamento inicial com ácido nicotínico, com o aumento da dose, também resultou em níveis séricos mais baixos de Lp(a) e a uma redução máxima nos níveis de Lp(a) de até 30-40%.²⁹

Devido aos efeitos colaterais significativos, como rubor facial e toxicidade hepática, o ácido nicotínico não é mais utilizado de forma ampla.³⁰ Recentemente, surgiram novos tratamentos de

redução da Lp(a). A nova droga hipolipemiante Mipomersen é um inibidor sintético da apoB que indiretamente reduz a síntese de Lp(a) através da redução da síntese de apo B, o que pode reduzir significativamente os níveis de Lp(a) em pacientes com doença cardíaca coronariana.³¹ Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reduzem o nível de Lp(a) ao inibir a degradação dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade.³² No presente estudo, nenhum dos indivíduos utilizou as drogas acima mencionadas. Para pacientes com IC crônica devido à DAC, mais ensaios multicêntricos, prospectivos, controlados e randomizados são necessários para confirmar se a redução do nível sérico de Lp(a) pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.

Conclusão

Em conclusão, em pacientes chineses com IC crônica causada por DAC, nosso estudo demonstrou que níveis elevados de Lp(a) podem prever significativamente a IC recorrente.

Limitações

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, foi um estudo retrospectivo, observacional e de centro único, com viés de seleção. Portanto, se as relações entre LPA, B e IC existem de fato, mais ensaios multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados são necessários para confirmá-las no futuro. Segundo, embora tenhamos ajustado diversas variáveis de confusão conhecidas nos modelos de riscos proporcionais multivariados de Cox, outros fatores desconhecidos podem ter desempenhado alguma função na IC recorrente. Terceiro, a detecção de eventos pode ter sido incompleta devido a falhas de seguimento. Trinta e um casos de um total de 309 pacientes (10,03%) não puderam ser contatados durante o seguimento. Em quarto lugar, nosso estudo não

diferenciou entre IC com fração de ejeção preservada e reduzida ao avaliar a associação entre Lp(a) e IC recorrente em pacientes com IC crônica com doença coronariana.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Yan J, Pan Y, Xiao J; Obtenção de dados: Yan J, Pan Y; Análise e interpretação dos dados: Yan J, Pan Y, Xiao J, Zhong M, Long H; Análise estatística: Yan J, Pan Y, Xiao J, Ma W, Li L, Zhong M, Long H, Kong F; Redação do manuscrito: Yan J, Pan Y, Shao W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yan J, Pan Y, Ma W, Li L, Kong F, Shao W.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do The First Affiliated Hospital of Jinan University sob o número de protocolo 017. 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. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12):1123-1133.
2. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation*. 2016; 133(25):2671-86.
3. Desai AS. Intensive Management to Reduce Hospitalizations in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2016; 133(17):1704-7.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33(14):1787-847.
5. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2):1186-94.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):1810-52.
7. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302(4):412-23.
8. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 301(22):2331-9.
9. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoogeveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012; 125(2):241-9.
10. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26):2518-28.

11. Erqou S, Thompson A, Di AE, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(19):2160-7.
12. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57(8):1339-59.
13. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation*. 2016; 134(8):611-24.
14. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003; 278(26):23260-9.
15. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(12):2219-26.
16. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(11):1236-1246.
17. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(1):78-87.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891-975.
19. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.
20. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10):2937-44.
21. Mitsuda T, Uemura Y, Ishii H, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, et al. Lipoprotein(a) levels predict adverse vascular events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016; 31(12):1923-9.
22. Feng Z, Li HL, Bei WJ, Guo XS, Wang K, Yi SX, et al. Association of lipoprotein(a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):674-678.
23. Feng Z, Li HL, Bei WJ, Guo XS, Wang K, Yi SX. Association of lipoprotein(a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):674-8.
24. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(16):1455-69.
25. Nordestgaard BC, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2844-53.
26. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 71(10):1036-43.
27. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J Lipid Res*. 2010; 51(10):3055-61.
28. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*. 1989; 80(5):1313-9.
29. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010; 126(3):314-45.
30. Cooper DL, Murrell DE, Roane DS, Harirforoosh S. Effects of formulation design on niacin therapeutics: mechanism of action, metabolism, and drug delivery. *Int J Pharm*. 2015; 490(1-2):55-64.
31. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(3):689-99.
32. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1489-99.



Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca

Biomarkers in Heart Failure

Pedro Pimenta de Mello Spineti^{ID}

Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Unimed-Rio, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Nível Alto de Lipoproteína (a) como Preditor de Insuficiência Cardíaca Recorrente em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: um Estudo de Coorte

A Organização Mundial da Saúde define biomarcador como qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou em seus produtos e que influencia ou prediz a incidência ou desfecho de uma doença.¹ Os biomarcadores podem servir a múltiplos propósitos: diagnóstico, estadiamento da doença, prognóstico e previsão e monitoramento da resposta a uma intervenção.¹

Um biomarcador útil deve permitir medições repetidas e precisas com um tempo de resposta rápido a um custo razoável, fornecer informações que ainda não estão disponíveis a partir de uma avaliação clínica cuidadosa e seu desempenho deve ser superior a outros testes disponíveis e auxiliar na tomada de decisões e melhorar o cuidado clínico.²

Vários biomarcadores têm sido estudados no contexto da insuficiência cardíaca (IC) aguda e crônica. Em 2016, a *American Heart Association* emitiu uma declaração sobre o Papel dos Biomarcadores para a Prevenção, Avaliação e Manejo da Insuficiência Cardíaca.³ Após uma extensa revisão, eles afirmaram que vários biomarcadores associados à IC são bem reconhecidos, e a mensuração de suas concentrações na circulação pode ser uma abordagem conveniente e não invasiva para fornecer informações importantes sobre a gravidade da doença e ajudar na detecção, diagnóstico, prognóstico e manejo da IC. Estes incluem peptídeos natriuréticos, supressor solúvel da tumorigenicidade-2 (ST-2), troponina ultrasensível, galectina-3, pro-adrenomedulina medio-regional (MR-proADM), cistatina-C, interleucina-6 e procalcitonina. É necessário avaliar melhor os marcadores existentes e também os novos para orientar a terapia.

Palavras-chave

Biomarcadores; Lipoproteínas; Insuficiência Cardíaca; Hipertensão; Diabetes Mellitus.

Correspondência: Pedro Pimenta de Mello Spineti •

Boulevard 28 de setembro, 77. CEP 20551-030, Vila Isabel, RJ – Brasil

E-mail: pedrospineti@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190167

A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018 recomenda o uso de peptídeos natriuréticos com propósitos diagnósticos e prognósticos.³ De acordo com essa diretriz, outros biomarcadores, como troponinas T e I, galectina-3 e ST-2, podem acrescentar informações prognósticas em pacientes com IC.⁴

Mais recentemente, pesquisadores suecos relataram que níveis plasmáticos elevados de NT-proBNP, MR-proADM, copeptina e cistatina-C estavam associados a maior mortalidade após a alta hospitalar em uma coorte de 286 pacientes hospitalizados por IC recentemente diagnosticada ou exacerbada.⁵ Entretanto, o NT-proBNP foi o único biomarcador a prever o risco de rehospitalização por causas cardíacas.

A Lipoproteína(a) (Lp(a)) é um biomarcador associado ao aumento do risco de doença aterosclerótica. Em 2016, Kamstrup e Nordestgaard demonstraram uma clara associação gradual de níveis elevados de Lp(a) com aumento do risco de IC em um estudo com mais de 98.000 participantes dinamarqueses.⁵ Além disso, eles forneceram evidências genéticas de que essa associação era mediada, pelo menos parcialmente, via doença arterial coronariana (DAC) e estenose da valva aórtica.

Esta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia apresenta o trabalho de Jianlong et al.,⁶ avaliando o valor prognóstico da Lp(a) em pacientes chineses hospitalizados por IC descompensada de origem isquêmica. Um nível de Lp(a) > 20,6 mg/dL foi associado com um aumento de 3 vezes na rehospitalização por IC. Pacientes com níveis mais elevados de Lp(a) também apresentaram níveis mais altos de NT-proBNP, maior classe da NYHA, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e mais DAC. Os resultados foram ajustados para essas covariáveis com uma pequena diminuição na razão de risco (*hazard ratio*).

A Lp(a) pode ser um novo biomarcador relevante em pacientes com IC de origem isquêmica. Mais estudos em diferentes populações são necessários para validar esses resultados.

Referências

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
2. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949–952.
3. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(22):e1054-e1091.
4. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
5. Molvin J, Jujic A, Bachus E, Gallo W, Tasevska-Dinevska G, Holm H, et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019 Jul 24. [Epub ahead of print]
6. Jianlong Y, Yanbin P, Junhui X, Wenxue M, Li L, Zhong M, et al. High level of lipoprotein(a) as predictor for recurrent heart failure in patients with chronic heart failure: a Cohort Study. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(2):197-204.



Onda Pressistólica Associada à Disfunção Ventricular Esquerda Subclínica e Avaliada com Base no Índice de Performance Miocárdica em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

Presystolic Wave is Associated with Subclinical Left Ventricular Dysfunction Assessed by Myocardial Performance Index in Type 2 Diabetes Mellitus

Selim Kul,¹ İhsan Dursun,¹ Semiha Ayhan,² Muhammet Rasit Sayin,¹ Özge Üçüncü,² Nilgün Esen Bülbül,³ Ahmet Hakan Ateş,⁴ Ali Rıza Akyüz¹

Trabzon Ahi Evren Gogus Kalp Ve Damar Cerrahisi Egitim Ve Arastirma Hastanesi – Cardiology,¹ Trabzon – Turquia

Trabzon Kanuni Egitim Ve Arastirma Hastanesi – Endocrinology,² Trabzon – Turquia

Trabzon Ahi Evren Gogus Kalp Ve Damar Cerrahisi Egitim Ve Arastirma Hastanesi - Internal Medicine,³ Trabzon – Turquia

Samsun Egitim ve Arastirma Hastanesi – Cardiology,⁴ Samsun – Turquia

Resumo

Fundamento: O índice de performance miocárdica (IPM) avalia as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A onda pressistólica (OPS) é geralmente detectada no exame Doppler da via de saída do ventrículo esquerdo e seus possíveis mecanismos são complacência prejudicada e rigidez do ventrículo esquerdo.

Objetivo: Investigar a relação entre OPS e IPM em pacientes com diabetes tipo 2.

Método: 129 pacientes com diabetes tipo 2 foram incluídos no estudo. Os sujeitos foram alocados em dois grupos, com base na presença de OPS no exame ecocardiográfico com Doppler. Foram incluídos 90 pacientes (38 homens, idade média $57,77 \pm 10,91$ anos) no grupo OPS-positiva e 39 pacientes (13 homens; idade média $55,31 \pm 11,29$ anos) no grupo OPS-negativa. Valor de $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística.

Resultados: O IPM foi mais alto no grupo OPS-positiva ($0,63 \pm 0,17$ vs $0,52 \pm 0,13$, $p < 0,001$). Além disso, a disfunção ventricular esquerda subclínica (DVE) foi maior no grupo OPS-positiva ($p = 0,029$). Análise univariada mostrou associação de OPS com IPM anormal ($p = 0,031$), assim como o coeficiente de correlação de Pearson mostrou correlação entre velocidade de OPS e IPM ($r: 0,286$, $p = 0,006$).

Conclusão: Presença de OPS na ecocardiografia com Doppler foi associada à DVE subclínica em pacientes com diabetes tipo 2. Esse exame ecocardiográfico de fácil execução pode ser relacionado à DVE subclínica entre pacientes com diabetes tipo 2. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):207-215)

Palavras-chave: Coração/fisiopatologia; Diabetes Mellitus Tipo 2; Disfunção do Ventrículo Esquerdo; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia Doppler/métodos; Fatores de Risco.

Abstract

Background: Myocardial performance index (MPI), demonstrates both systolic and diastolic functions of the left ventricle. Presystolic wave (PSW) is frequently detected on Doppler examination of the left ventricular outflow tract and possible mechanism of PSW is impaired LV compliance and left ventricular stiffness.

Objective: To investigate the relationship between PSW and MPI in type 2 diabetic patients.

Method: A total of 129 type 2 diabetic patients were included in this study. Patients were divided into two groups according to the presence of PSW on Doppler echocardiography. There were 90 patients (38 male, mean age 57.77 ± 10.91 years) in the PSW-positive group and 39 patients (13 male; mean age: 55.31 ± 11.29) in the PSW-negative group. The p values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results: MPI was higher in PSW- positive group (0.63 ± 0.17 vs 0.52 ± 0.13 , $p < 0.001$). In addition, subclinical left ventricle dysfunction (LVD) was higher in the PSW- positive group ($p = 0.029$). Univariate analysis showed that the presence of PSW associated with abnormal MPI ($p = 0.031$). Pearson correlation analysis showed that PSW velocity correlated with MPI ($r: 0.286$, $p = 0.006$).

Conclusion: Presence of the PSW on Doppler examination was associated with subclinical LV dysfunction in patients with DM type 2. This easy-to-perform echocardiographic parameter may be related to subclinical LVD among patients with type 2 DM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):207-215)

Keywords: Heart/physiopathology; Diabetes Mellitus Type 2; Ventricular Dysfunction, Left; Heart Failure; Risk Factors.

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

Correspondência: Selim Kul •

Trabzon Ahi Evren Gogus Kalp Ve Damar Cerrahisi Egitim Ve Arastirma Hastanesi – Cardiology - Soğuksu Mahallesi Vatan Caddesi No: 9 Ortahisar 61040,

Trabzon, 61700 – Turquia

E-mail: selimkul@gmail.com

Artigo recebido em 12/07/2018, revisado em 05/11/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190134

Introdução

A cardiomiopatia diabética é uma entidade clínica comum, embora frequentemente não detectada, que acomete pacientes assintomáticos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹ Esses pacientes têm um aumento excessivo do ventrículo esquerdo (VE), que começa como uma consequência funcional normal, mas progride para uma disfunção ventricular esquerda subclínica (DVE).^{2,3} A taxa de pacientes com DM2 que sofrem de DVE subclínica na verdade variam entre 25% e 60%.⁴⁻⁶ Os estágios iniciais da cardiomiopatia diabética são caracterizados pela disfunção sistólica ventricular esquerda subclínica (DSVE) e pela disfunção diastólica ventricular esquerda subclínica (DDVE).⁷⁻⁹ É importante ressaltar que os estudos mais recentes têm indicado uma tendência de progresso da DVE subclínica, apesar de um controle glicêmico preciso, dentro de cinco anos.¹⁰ Esse fenômeno pode indicar um risco elevado de insuficiência cardíaca mesmo quando o DM2 está bem controlado.¹¹

Definido por Tei et al.,¹² o índice de performance miocárdica (IPM) é um marcador substituto das funções sistólica e diastólica ventricular. Seu uso tem sido investigado em uma variedade de condições cardíacas, incluindo infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca, sendo que IPM aumentando é um sinal prognóstico de risco e preditor independente de morbidade e mortalidade.^{13,14} É comum detectar ondas pressistólicas (OPS) quando a via de saída de VE é examinada por Doppler.¹⁵ As OPS podem, teoricamente, estar associadas com baixa complacência e aumento da rigidez do VE.^{16,17} Dada a ligação hipotética entre OPS e DVE subclínica em casos de DM2, nossa teoria é que as OPS podem estar associadas com DVE subclínica em pacientes com DM2.

Métodos

População do estudo

Foram incluídos no estudo pacientes com DM2 encaminhados para o ambulatório de cardiologia e endocrinologia do Hospital de Educação e Pesquisa Trabzon Kanuni. Ao todo, 129 sujeitos foram incluídos consecutivamente na amostra. de OPS no exame ecocardiográfico com Doppler. Foram incluídos 90 pacientes (38 homens, idade média $57,77 \pm 10,91$ anos) no grupo OPS-positiva e 39 pacientes (13 homens; idade média $55,31 \pm 11,29$ anos) no grupo OPS-negativa. Informações demográficas, parâmetros bioquímicos e características ecocardiográficas dos pacientes foram as variáveis de comparação entre grupos. Foram excluídos os pacientes com histórico de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, *angina pectoris*, infarto do miocárdio recente, cirurgia de revascularização miocárdica, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, valvopatia moderada a grave, operação valvar, histórico de acidente vascular cerebral e isquemia transitória, fibrilação atrial de ataque, insuficiência renal crônica, doenças crônicas do fígado, distúrbios hematológicos, malignidade, distúrbios tromboembólicos, cardiopatias congênitas, insuficiência cardíaca congestiva e endocardite bacteriana aguda. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Avaliação de fatores de risco cardiovascular

Histórico de hipertensão arterial, DM, hiperlipidemia (HL) e tabagismo, bem como histórico familiar de doença arterial coronariana (DAC), foi registrado para todos os pacientes. O DM2 foi diagnosticado com base na história de DM tratada e/ou após medição de glicose no sangue em jejum igual ou superior a 126 mg/dl. Considerou-se HL o nível de colesterol total em jejum ≥ 200 mg/dl, nível de lipoproteína de baixa densidade em jejum ≥ 160 mg/dl, nível de triglicerídeos em jejum (TG) ≥ 200 mg/dl ou uso de medicação para HL. Hipertensão foi considerada presente no caso de histórico da doença tratada ou não tratada, ou quando a pressão arterial sistólica média de ≥ 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica média de ≥ 90 mmHg foram obtidas pela média de duas medições em cada braço. História familiar de DAC incluiu relato de DAC ou morte súbita cardíaca de um parente masculino de primeiro grau com menos de 55 anos, ou parente de primeiro grau com menos de 65 anos.

Ecocardiografia

Todos os indivíduos foram submetidos a um exame ecocardiográfico transtorácico usando a unidade Philips Epic 7 (Philips Epic 7 Ultrasound AS) com uma sonda FPA de 2,5 MHz. Os parâmetros convencionais do modo M, modo B e Doppler foram realizados em conformidade com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁸ Os exames foram realizados por ecocardiografistas experientes que não tinham conhecimento dos dados clínicos e demográficos dos pacientes. Foi feita a quantificação dos diâmetros diastólico final e sistólico final do VE e da espessura das paredes posterior e septal.

A equação de Devereux foi utilizada para derivar massa do VE (MVE): $MVE = 0,8 \times [1,04 (DDVE + EIPS + EPP)^3 - (DDVE^3)] + 0,6$, onde DDVE é o diâmetro diastólico final do VE, EIPS é a espessura intraventricular da parede septal e EPP a espessura da parede posterior. O índice MVE foi calculado pela fórmula: MVE/área de superfície corporal. A área de superfície corporal (ASC) foi calculada pela fórmula $ASC (m^2) = 0,007184 \times \text{Altura (cm)}^{0,725} \times \text{Peso (kg)}^{0,425}$. Hipertrofia do VE foi considerada positiva se o índice de MVE fosse superior a 115 g/m² para homens e a 95 g/m² para mulheres.¹⁹ A porção da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) imediatamente proximal à valva aórtica foi investigada com Doppler de onda pulsátil em janela apical de cinco câmaras para verificar a presença de OPS antes do fluxo da VSVE. O pico de velocidade da OPS era quantificado sempre que um sinal de OPS quantificável estava presente (Figura 1). A avaliação tecidual do ventrículo esquerdo por Doppler foi realizada a partir da visualização apical de quatro câmaras com taxa de quadros superior a 80/s. Todas as quantificações foram realizadas em imagens congeladas obtidas em três a cinco ciclos cardíacos. As velocidades anulares mitrais foram quantificadas com o volume da amostra adicionado à junção do anel valvar mitral e à parede miocárdica septal. O tempo decorrido entre o final da onda A and e o início da onda E, e entre o início e o final da onda S foi definido como (a) e tempo de ejeção (TE), respectivamente, nas gravações de Doppler tecidual em corte apical de quatro câmaras. O IPM foi calculado pela fórmula $IPM = (TCIV + TRIV)/TE = [(a) - (TE)]/(TE)^{20,21}$

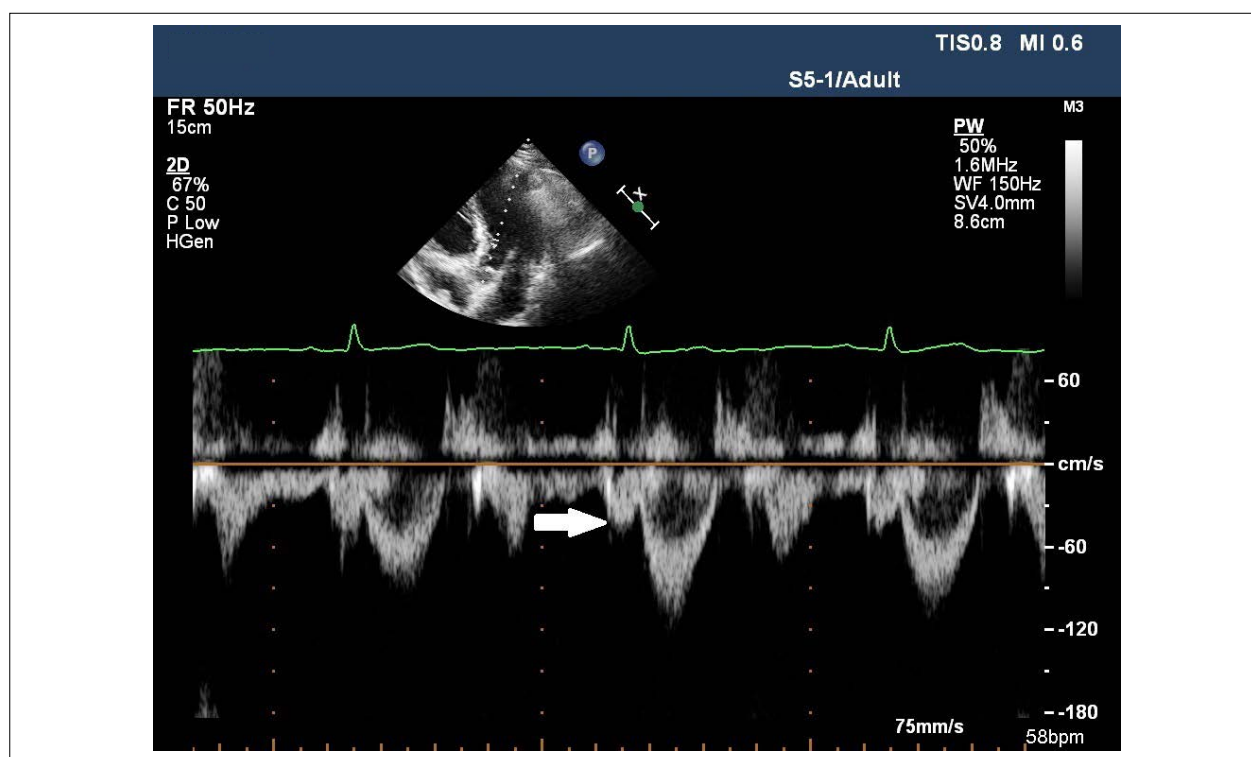


Figura 1 – A seta indica a OPS. OPS: onda pressistólica.

(Figura 2). Houve variação de 3% a 5% intraobservador e interobservador no Doppler e em variáveis derivadas de IDT (OPS, Em, Am e IPM). Valores a partir de 0,5 para o IPM foram a definição de DVE subclínica.

Análises estatísticas

O número mínimo determinado de sujeitos necessários em cada grupo foi 32, para que houvesse uma diferença significativa entre os grupos. Erro tipo I = 0,05, Poder do teste = 0,80. Todas as análises estatísticas foram feitas no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows 19 (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram expressadas em média \pm DP ou mediana (intervalo interquartil), enquanto as variáveis categóricas foram expostas em frequência e porcentagem. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a distribuição das variáveis quantitativas. Com o teste t de amostras independentes, foram feitas comparações entre grupos para dados quantitativos normalmente distribuídos e, com o teste de Mann Whitney-U, para dados distribuídos não normalmente. Variáveis qualitativas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado. Realizou-se análise univariada para avaliar as relações entre IPM anormal e variáveis clínicas e ecocardiográficas. A correlação de Pearson foi usada para investigar a associação entre velocidade do pico da OPS e velocidades A' mitral e A' septal. A correlação de Spearman foi aplicada para avaliar a associação entre a velocidade do pico da OPS e a razão Em para Am e E' para A' septal. Utilizou-se intervalo de confiança 95% (IC95%), e a significância estatística foi pautada por $p < 0,05$.

Resultados

As características clínicas e demográficas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Idade, sexo, hipertensão, tabagismo no presente, dislipidemia e histórico familiar de DAC foram semelhantes nos grupos OPS-positiva e OPS-negativa. Não houve diferença entre os grupos em termos de massa do ventrículo esquerdo (MVE), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), índice de massa corporal (IMC), ASC e tempo de DM. Não havia pacientes com LVH em ambos os grupos.

Os parâmetros bioquímicos dos participantes do estudo estão listados também na Tabela 1. Não houve diferença entre grupos para glicemia de jejum, creatinina sérica, colesterol de lipoproteína de alta densidade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, triglicérides em jejum e hemoglobina A1C. A taxa de filtração glomerular também foi a mesma para ambos os grupos. Não houve diferença, ainda, no que diz respeito a glóbulos brancos, hemoglobina, plaquetas, volume médio de plaquetas e largura da distribuição das células vermelhas entre os dois grupos.

As características ecocardiográficas dos grupos OPS-positiva e OPS-negativa são apresentadas na Tabela 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro do septo interventricular, velocidade S e tempo de desaceleração mitral foram semelhantes em ambos os grupos. O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (dDVE) e o diâmetro da parede posterior também foram semelhantes nos dois grupos.

As variáveis ecocardiográficas Doppler são mostradas na Tabela 2. As velocidades de onda Em e E' septal foram maiores no grupo OPS-negativa, mas as velocidades de

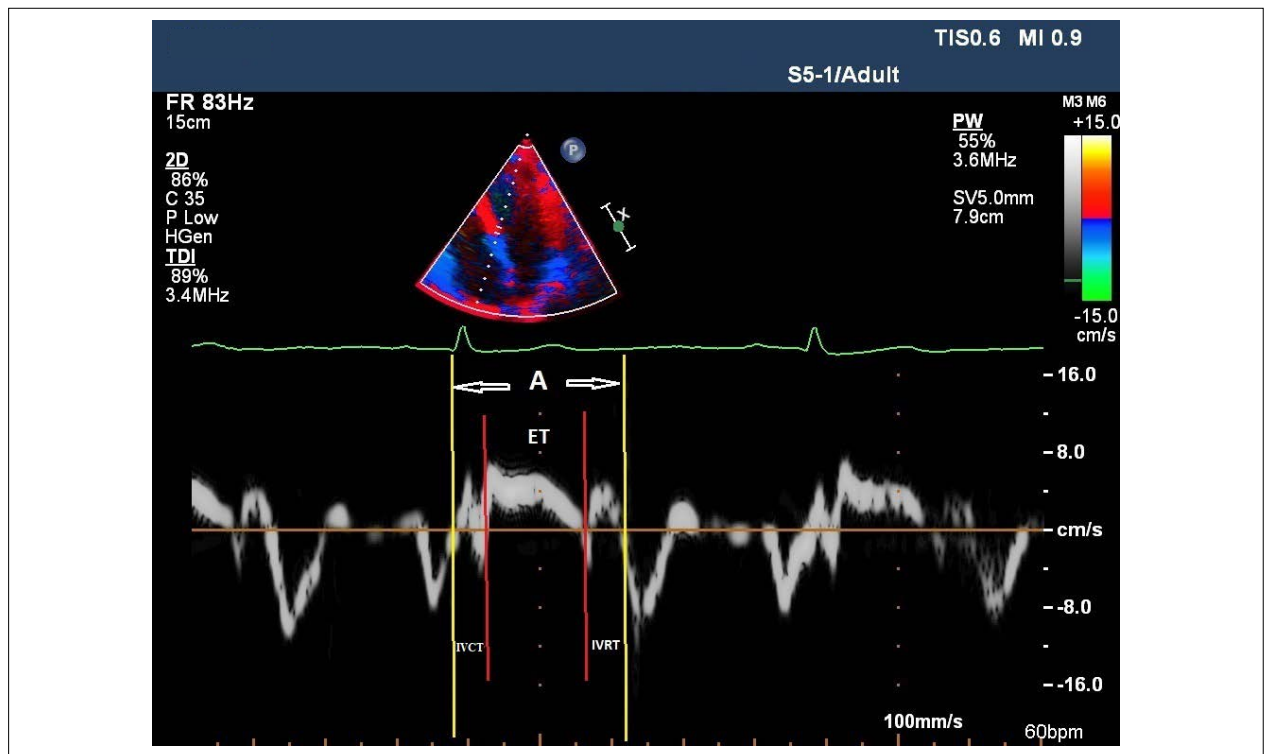


Figura 2 – Cálculo do índice de performance miocárdica. TE: tempo de ejeção; TCIV: tempo de contração isovolumétrica; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; A: tempo entre o fechamento e a reabertura da valva tricúspide. $IPM = (TCIV + TRIV) / TE = ((A) - (TE)) / (TE)$. IPM: índice de performance miocárdica.

onda A e A' septal foram maiores no grupo OPS-positiva. As razões Em para Am e E' para A' septal foram maiores no grupo OPS-negativa. O IPM mostrou-se mais alto no grupo OPS-positiva ($0,52 \pm 0,13$ vs $0,63 \pm 0,17$, $p < 0,001$) (Figura 3). Análise univariada mostrou que presença de OPS estava associada ao IPM anormal ($p = 0,031$) (Tabela 3). Além disso, a prevalência de DVE subclínica foi maior no grupo OPS-positiva ($p = 0,029$).

A correlação de Pearson mostrou a velocidade da OPS significativamente correlacionada com as velocidades da onda A mitral ($r: 0,402$, $p < 0,001$) e A' septal ($r: 0,493$, $p < 0,001$). A velocidade da OPS foi correlacionada com o IPM ($r: 0,286$, $p = 0,006$) (Figura 4). A correlação de Spearman mostrou correlação negativa e estatisticamente significativa da velocidade da OPS com as razões Em para Am ($r: -0,527$, $p < 0,001$) e E' para A' septal ($r: -0,572$, $p < 0,001$).

Discussão

Demonstramos uma prevalência geral de OPS de 69% entre pacientes com DM2 com fração de ejeção do VE preservada. Os pacientes que apresentaram OPS tiveram prevalência significativamente maior de DVE subclínica em comparação aos que não apresentaram. Além disso, as OPS tiveram correlação DVE subventricular dentre esses pacientes.

A OPS é formada tardiamente na diástole e comumente identificada no exame Doppler da VSVE, ligada ao DDVE.¹⁶ Mittal et al.,¹⁶ reportaram uma correlação direta entre a

velocidade da OPS e a velocidade da onda transmitral A; correlação inversa significativa com a razão Em para Am; e sem correlação com idade e MVE.¹⁶ Joshi et al.,²² relataram correlação significativa entre a velocidade da OPS e a velocidade da onda A mitral e velocidade da A' septal.²¹ Entre os pacientes hipertensos, Akyuz et al.,²³ mostraram que a velocidade da OPS estava diretamente correlacionada com a velocidade da onda A lateral e inversamente com a razão Em para Am.²³ Detectamos correlação direta significativa entre a velocidade da OPS e a velocidade da onda A mitral, velocidade da onda A' septal, mas houve relação inversa significativa com a razão E para A mitral e a razão E' para A' septal. Akyuz et al.,²³ descreveram uma correlação significativa entre velocidade da OPS e idade, MVE entre hipertensos.²³ Assim como Akyuz et al.,²³ mostramos uma correlação entre a velocidade da OPS e a idade. Porém, diferente deles, não conseguimos demonstrar qualquer correlação entre velocidade da OPS e MVE.

Desde 2015, o DM afeta um total de 30,3 milhões de americanos ou 9,4% da população dos Estados Unidos. Desses indivíduos, 7,2 milhões tinham DM silencioso clinicamente. Além disso, 1,5 milhão de americanos são anualmente adicionados à população diabética.²⁴ O diabetes é caracterizado por risco aumentado de complicações cardiovasculares, principalmente na forma de DAC, como principal fonte de morbidade e mortalidade entre as pessoas afetadas.²⁵ Simone et al.,²⁶ relataram, recentemente, que o risco de insuficiência cardíaca é maior entre os paciente com DM2 e que esse efeito existe mesmo quando as pessoas não

Tabela 1 – Características demográficas e bioquímicas dos pacientes com OPS positiva e negativa e DM tipo 2

Variáveis	OPS negativa (n = 39)	OPS positiva (n = 90)	p
Idade (anos)	55,31 ± 11,29	57,77 ± 10,91	0,190
Sexo, masculino, n	13	38	0,343
Hipertensão, n	16	47	0,257
Fumantes no presente, n	3	10	0,541
DAC na família, n	3	17	0,102
Dislipidemia, n	7	13	0,632
IMC (kg/m ²)	30,42 ± 4,97	31,29 ± 5,80	0,423
ASC (m ²)	1,86 ± 0,18	1,87 ± 0,15	0,847
DM em anos	7 (1-10)	7 (4-12)	0,190
MVE, gr	124,17 ± 19,95	123,51 ± 32,86	0,908
IMVE, gr/m ²	67,37 ± 10,15	66,04 ± 16,40	0,647
Parâmetros bioquímicos			
Glicose, mgr/dl	173,43 ± 60,14	179,38 ± 64,60	0,760
Creatinina sérica, mg/dl	0,69 ± 0,18	0,78 ± 0,17	0,108
TFG, %	103,14 ± 17,71	91,10 ± 21,85	0,065
Triglicérides, mgr/dl	145,91 ± 90,44	127,67 ± 68,20	0,481
LDL-c, mgr/dl	120,72 ± 44,32	126,85 ± 30,68	0,607
HDL-c, mgr/dl	49,70 ± 11,86	47,73 ± 10,97	0,627
HbA1c, %	8,15 ± 1,74	8,26 ± 1,83	0,844
HbA1c mmol	65,57 ± 19,03	66,87 ± 19,97	0,842
Glóbulos brancos x 10 ⁹ /L	7,77 ± 2,12	7,47 ± 1,78	0,614
Plaquetas x 10 ⁹ /l	240,85 ± 63,80	244,41 ± 77,61	0,881
Hemoglobina gr/dl	13,44 ± 1,49	13,57 ± 1,59	0,789
RDW	13,6 (12,9-14,9)	13,5 (13,05-14,20)	0,863
VPM	9,31 ± 1,00	8,80 ± 0,94	0,104

OPS: onda pressistólica; IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; TFG: taxa de filtração glomerular; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; Leucócitos: glóbulos brancos; Hb: hemoglobina; RDW: Largura da distribuição das células vermelhas; VPM: volume médio de plaquetas.

sófram infarto do miocárdio ou têm hipertensão.²⁶ Por isso, o termo cardiomiopatia diabética tem sido recomendado pelas comunidades médicas para fazer referência ao ventrículo disfuncional na ausência de DAC e hipertensão.²⁷ A hiperglicemia é a fonte de formação dos produtos da glicação avançada (AGE) – proteínas com meia-vida mais longa cujas propriedades funcionais foram alteradas depois de serem expostas a açúcares, tornando-se glicadas.²⁸

Em excesso, a formação de AGEs pode alterar a estrutura das proteínas miocárdicas e levar ao aumento do miocárdio. Esta última é uma consequência direta dos AGEs que formam ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno, o que limita sua degradação e leva ao acúmulo no tecido miocárdico, resultando em rigidez e redução do relaxamento miocárdico.²⁹ Os diabéticos têm sua função miocárdica alterada, em grande parte devido a ventrículos hipertrofiados, anormalidades metabólicas, remodelamento da matriz extracelular, fibrose, alterações vasculares, resistência à insulina, estresse oxidativo e apoptose.^{30,31} A hiperglicemia também pode causar necrose da apoptose de miócitos,³² resultando em perda de células

miocárdicas,³³ redução da contratilidade ventricular e disfunção sistólica. Em combinação, esses fenômenos reduzem a função sistólica e diastólica do VE em diabéticos.

Usamos o IPM para detectar DVE subclínica. Trata-se de uma ferramenta não invasiva e de fácil execução que identifica as funções ventriculares sistólica e diastólica.³⁴ Pode prever o futuro comprometimento do VE e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica muito antes de se tornarem clinicamente aparentes.³⁵ Foi relatado, de forma conclusiva, que o IPM independente da pressão arterial, frequência cardíaca, regurgitação valvar, geometria ventricular, pré-carga e pós-carga em pacientes em posição deitada.^{36,37}

É importante que o médico determine a DVE subclínica antes que o DDVE aparente esteja presente. Para isso, utilizamos o IPM para identificar a DVE subclínica em pacientes com DM2. Demonstramos que o IPM foi significativamente mais alto em pacientes com DM2 positivos para OPS. Isso significa que a DVE subclínica é mais comum no grupo OPS-positiva no DM2. Além disso,

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas dos pacientes com OPS positiva e negativa e DM tipo 2

Variáveis	OPS negativa (n = 39)	OPS positiva (n = 90)	p
FEVE, %	65 (60-65)	65 (65-65)	0,858
DDVE, cm	4,33 ± 0,36	4,26 ± 0,39	0,338
DSVE, cm	2,61 ± 0,37	2,57 ± 0,40	0,584
DAE, cm	3,22 ± 0,40	3,27 ± 0,39	0,531
DSIV, cm	0,89 ± 0,10	0,92 ± 0,16	0,265
DPP, cm	0,86 ± 0,86	0,89 ± 0,13	0,177
Velocidade da S, cm/sn	6,29 ± 1,23	6,39 ± 1,41	0,731
Velocidade da E', cm/sn	9,18 ± 2,40	7,47 ± 2,35	< 0,001
Velocidade da A', cm/sn	8,50 ± 1,87	10,18 ± 2,21	< 0,001
Velocidade da Em, cm/sn	94,95 ± 17,23	80,20 ± 18,81	< 0,001
Velocidade da Am, cm/sn	82,23 ± 14,00	91,69 ± 20,50	0,010
TDOE, msn	169,35 ± 37,39	160,32 ± 34,69	0,209
IPM	0,52 ± 0,13	0,63 ± 0,17	< 0,001
DVE subclínica	23	70	0,029
Ratio Em-Am	1,14 (1,07-1,35)	0,81 (0,72 -1,13)	< 0,001
Ratio E'-A'	1,18 (0,81-1,39)	0,70 (0,56-0,85)	< 0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DSIV: diâmetro do septo interventricular; DPP: diâmetro da parede posterior; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo; IPM: índice de performance miocárdica; TDOE: tempo de desaceleração da onda E mitral; VE: ventrículo esquerdo.

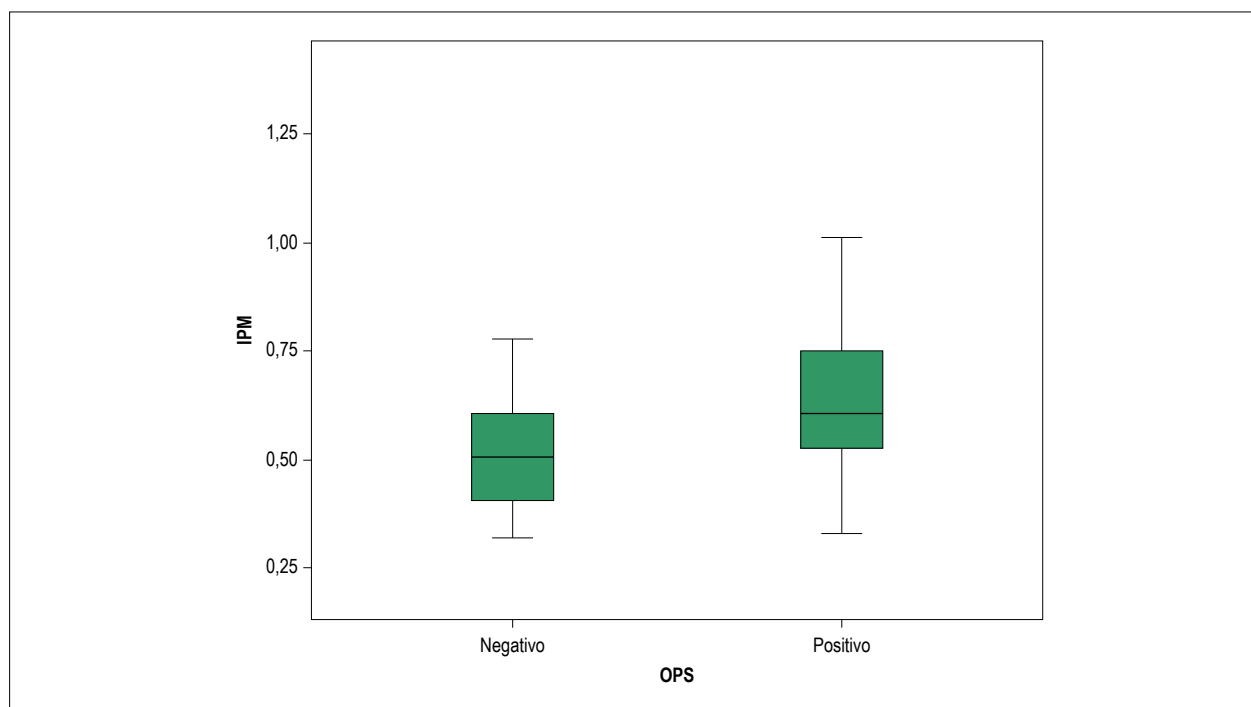


Figura 3 – Nível de IPM dos indivíduos dos grupos OPS-positiva e OPS-negativa. IPM: índice de performance miocárdica; OPS: onda pressistólica.

Tabela 3 – Análise univariada para IPM anormal

Variáveis	Odds Ratio (IC95%)	p
Duração do DM	1,026 (0,967 - 1,089)	0,402
Idade	1,014 (0,978 - 1,050)	0,445
Gênero	0,818 (0,369 - 1,813)	0,621
Hipertensão	2,057 (0,931 - 1,074)	0,075
Presença de OPS	2,435(1,084 - 5,466)	0,031
Hiperlipidemia	0,525 (0,195 - 1,417)	0,203
Tabagismo atual	1,153 (0,331 - 4,009)	0,823
Histórico familiar de DAC	4,135 (0,908 - 18,836)	0,067
IMC	1,012 (0,942 - 1,088)	0,741
Glicose	1,006 (0,995 - 1,017)	0,270
LDL-c	0,987 (0,965 - 1,009)	0,241
Triglicérides	0,999 (0,990 - 1,008)	0,812

IPM: índice de performance miocárdica; DM: diabetes mellitus; OPS: onda pressistólica; DAC: doença arterial coronariana; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal.

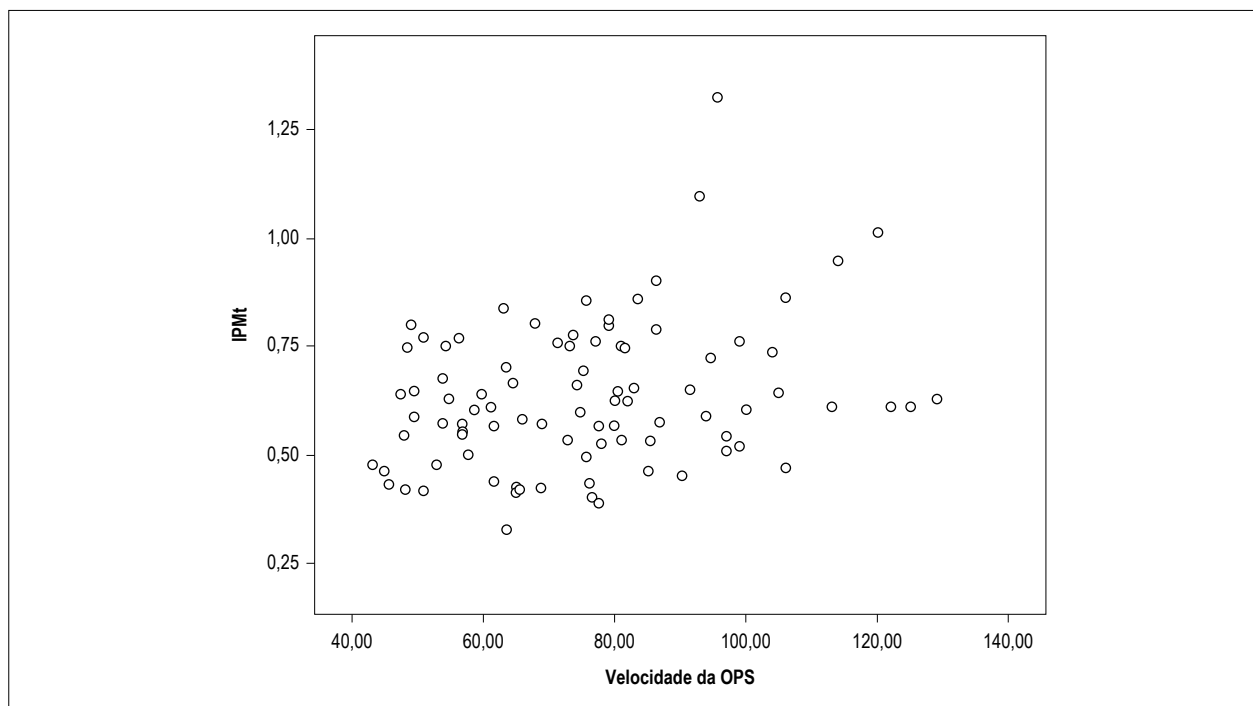


Figura 4 – Análise de correlação entre velocidade da OPS e IPM. OPS: onda pressistólica; IPM: índice de performance miocárdica.

encontramos uma correlação com a velocidade da OPS e IPM dentre pacientes com DM2 neste estudo. De acordo com nossos resultados, a presença de OPS na ecocardiografia com Doppler e o aumento de sua velocidade podem estar relacionados à DVE subclínica em pacientes com DM2.

Nossa pretensão não foi investigar a relação causal entre OPS e DVE subclínica, mas ela pode ser explicada por várias teorias. O aumento da formação de AGEs após hiperglicemia pode alterar as proteínas estruturais e levar

ao aumento da rigidez miocárdica e ao relaxamento do VE comprometido.²⁹ Um possível mecanismo da OPS é a complacência e o aumento da rigidez do VE.^{16,17} Essa complacência e rigidez aumentadas podem levar à formação de OPS em pacientes diabéticos. Além disso, a OPS está associada ao DDVE.¹⁶ O desenvolvimento de DDVE pode ser uma das causas de OPS em pacientes diabéticos. Logo, espera-se que OPS estejam presentes em pacientes diabéticos com DVE subclínica.

Conclusão

Ondas pressistólicas na ecocardiografia foram associadas à DVE subclínica em pacientes com DM2. Trata-se de um parâmetro ecocardiográfico simples e facilmente detectável, podendo ser visto no final da diástole e estar associado à DVE subclínica no DM2.

Limitações do estudo

Alterações estruturais miocárdicas não foram investigadas com exames de imagem. Apenas pacientes com DM2 foram incluídos na amostra, o que limitou o uso de nossos achados para a população em geral. Além disso, os resultados podem ter alterações causadas por medicações usadas por nossos pacientes pra tratar o diabetes. Como esse estudo é transversal, as descobertas não são suficientes para estabelecer uma relação causal entre IMP e OPS.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kul S, Dursun I, Ayhan S, Sayin MR, Üçüncü Ö, Bülbül NE, Akyüz AR; Obtenção de dados: Kul S, Ayhan S, Üçüncü Ö, Bülbül NE, Akyüz AR; Análise e interpretação dos dados: Kul S, Akyüz AR;

Análise estatística: Kul S, Dursun I, Sayin MR, Ateş AH; Redação do manuscrito: Kul S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kul S, Dursun I, Ayhan S, Sayin MR, Üçüncü Ö, Bülbül NE, Ateş AH, Akyüz AR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Trabzon Kanuni Education and Research Hospital sob o número de protocolo 2017-64. 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. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013;18(2):149–66.
2. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271–6.
3. FangZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):611–7.
4. Chareonthaitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, et al. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J*. 2007;154(3):567–74.
5. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, Di Lenarda A, Faggiano P, Latini R, et al. Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(3):415–23.
6. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154–62.
7. Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004; 94(11):1391–5.
8. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):926–32.
9. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104(10):1398–401.
10. Vintila VD, Roberts A, Vinereanu D, Fraser AG. Progression of subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes after 5 years despite improved glycemic control. *Echocardiography*. 2012;29(9):1045–53.
11. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):279–86.
12. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(2):169–78.
13. Mishra RK, Kizer JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM, Fabsitz RR, et al. Utility of the myocardial performance index in a population with high prevalences of obesity, diabetes, and hypertension: the strong heart study. *Echocardiography*. 2007;24(4):340–7.
14. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Biscottini E, et al. Improvement of myocardial performance (Tei) index closely reflects intrinsic improvement of cardiac function: assessment in revascularized hibernating myocardium. *Echocardiography*. 2012;29(3):298–306.
15. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum's echocardiography. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 545.
16. Mittal SR, Pancholi N. Left ventricular outflow tract presystolic flow velocity—another marker of left ventricular diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(4):249–56.

17. Korkmaz L, Akyüz AR, Gurbak I, Erkan H, Dursun I, Celik S, et al. Presystolic A wave may predict increased arterial stiffness in asymptomatic individuals. *Blood Press Monit.* 2016; 21(3):144-8.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
19. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577-605.
20. Akyüz AR, Korkmaz L, Turan T, Kırış A, Erkan H, Ağaç MT, et al. Assessment of right ventricular function by isovolumic contraction acceleration before and after percutaneous closure of atrial septal defects: a preliminary study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(5):417-21.
21. Ağaç MT, Akyüz AR, Acar Z, Akdemir R, Korkmaz L, Kırış A, et al. Evaluation of right ventricular function in early period following transcatheter closure of atrial septal defect. *Echocardiography.* 2012;29(3):358-62.
22. Joshi KR, Kabirdas D, Romero-Corral A, Shah M, Figueredo VM, Pressman GS. Clinical significance of a presystolic wave on Doppler examination of the left ventricular outflow tract. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1599-602.
23. Akyüz AR, Turan T, Gürbak İ, Korkmaz L, Ağaç MT, Çelik Ş. The relationship between presystolic wave and subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2016;21(5):277-81.
24. American Diabetes Association. [Cited in 25 Dec 2013] Diabetes statistics. 2011. Available from [www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/]
25. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30(6):595-602.
26. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2010;28(2):353-60.
27. Litwin SE. Diabetes and the heart: is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes.* 2013;62(10):3329-30.
28. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006;114(6):597-605.
29. Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation.* 1996; 93(10):1905-12.
30. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia.* 2001;44(2):129-46.
31. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dungen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia.* 2010;53(7):1331-40.
32. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes.* 2002;51(6):1938-48.
33. Bojunga J, Nowak D, Mitrou PS, Hoelzer D, Zeuzem S, Chow KU. Antioxidative treatment prevents activation of death-receptor and mitochondrion-dependent apoptosis in the hearts of diabetic rats. *Diabetologia.* 2004;47(12):2072-80.
34. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2001;88(8):927-32, A9.
35. Adar A, Kırış A, Bülbül Y, Bektaş H, Acat M, Casim H, et al. Association of fragmented QRS with subclinical left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Med Princ Pract.* 2015;24(4):376-81.
36. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(1):60-5.
37. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26(6):357-66.



Novo Método Melhora Avaliação da Disfunção Ventricular Esquerda Subclínica no Diabetes Mellitus Tipo 2

New Method Improves the Evaluation of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus

Lutfu Askin,¹ Okan Tanrıverdi, Hakan Tibilli, Serdar Turkmén

Adiyaman Universitesi Eğitim ve Arastırma Hastanesi – Cardiology, Adiyaman, Centry – Turquia

Minieditorial referente ao artigo: *Onda Pressistólica Associada à Disfunção Ventricular Esquerda Subclínica e Avaliada com Base no Índice de Performance Miocárdica em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2*

Tei et al.¹ foram os primeiros a descrever o índice de desempenho miocárdico (IPM), que mostra as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Enquanto marcador prognóstico, o IPM tem se mostrado um preditor independente de mortalidade e morbidade em várias doenças, como infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca.^{2,3} skin et al.⁴ descreveram que as funções diastólica e sistólica do VE foram afetadas negativamente em pacientes pré-diabéticos. Além disso, o índice também pode ser usado para avaliar parâmetros anormais de função cardíaca em pacientes pré-diabéticos. A característica mais proeminente do nosso método é que ele pode ser obtido dentro de um curto período com equipamentos facilmente disponíveis. É importante identificar a disfunção diastólica ventricular esquerda subclínica (DDVE) para a prevenção clínica antes que seja significativa. Assim, o IPM é usado para identificar DVE subclínica no diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Palavras-chave

Antioxidantes/farmacologia; Apoptose/efeitos dos fármacos; Diabetes Mellitus; Espécies Reativas de Oxigênio; Miocárdio; Sístole; Diástole; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Lutfu Askin •

Adiyaman Universitesi Eğitim ve Arastırma Hastanesi – Cardiology -
Kardiyoloji Bölümü Adiyaman Centry 2230 – Turquia
E-mail: lutfuaskin23@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190164

A medida da onda pressistólica (OPS) é obtida por meio de exame doppler da via de saída do VE (VSVE).^{5,6} Kul et al.⁷ descobriram que a OPS está associada à DVE subclínica em pacientes com DM2. Ou seja, as OPS são um parâmetro ecocardiográfico facilmente mensurável, obtido na diástole tardia, que pode prever DVE subclínica em pacientes com DM2. Possíveis causas da formação das OPS são a complacência prejudicada e aumento da rigidez do VE, que também são as principais causas de OPS em pacientes diabéticos, entre outros. Logo, a relação entre OPS e DDVE foi comprovada.⁵

Stahrenberg et al.⁸ reportaram associação da DDVE com o metabolismo da glicose em um amplo espectro, da tolerância diminuída à glicose ao diabetes evidente. Simone et al.⁹ relataram recentemente um risco de insuficiência cardíaca acentuadamente maior com diabetes tipo 2, independentemente da ocorrência de infarto do miocárdio e hipertensão. Assim sendo, na literatura médica, o termo “cardiomiopatia diabética” tem sido proposto em casos de disfunção ventricular na ausência de doença arterial coronariana e hipertensão.¹⁰

A hiperglicemia pode resultar no acúmulo de proteínas miocárdicas por meio do acúmulo excessivo de produtos da glicação avançada (AGE), e isso pode causar rigidez do miocárdio. O acúmulo de AGEs causa redução do relaxamento miocárdico ao interromper as ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno. A hiperglicemia também pode causar apoptose de miócitos, perda acelerada de células miocárdicas, diminuição da contração ventricular e disfunção sistólica. Em conclusão, esses fenômenos causam diminuição das funções sistólica e diastólica do VE em pacientes diabéticos.^{11,12}

Referências

1. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997; 10(2):169–78.
2. Mishra RK, Kizer JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM, Fabsitz RR, et al. Utility of the myocardial performance index in a population with high prevalences of obesity, diabetes, and hypertension: the strong heart study. *Echocardiography*. 2007;24(4):340-7.
3. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Zuchi C, Biscottini E, et al. Improvement of myocardial performance (Tei) index closely reflects intrinsic improvement of cardiac function: assessment in revascularized hibernating myocardium. *Echocardiography*. 2012;29(3):298-306.
4. Askin L, Cetin M, Tasolar H, Akturk E. Left ventricular myocardial performance index in prediabetic patients without coronary artery disease. *Echocardiography*. 2018;35(4):445-9.
5. Mittal SR, Pancholi N. Left ventricular outflow tract presystolic flow velocity – another marker of left ventricular diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(4):249-56.
6. Korkmaz L, Akyüz AR, Gurbak I, Erkan H, Dursun I, Celik S, et al. Presystolic A wave may predict increased arterial stiffness in asymptomatic individuals. *Blood Press Monit*. 2016;21(3):144-8.
7. Kul S, Dursun I, Ayhan S, Sayin MR, Uçuncu O, Bulbul NE, et al. Presystolic Wave is Associated with Subclinical Left Ventricular Dysfunction Assessed by Myocardial Performance Index in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2):207-215.
8. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kocksämper A, Dungen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 2010;53(7):1331–40.
9. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2010;28(7):353–60.
10. Litwin SE. Diabetes and the heart: is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes*. 2013;62(10):3329–30.
11. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-46
12. Bojunga J, Nowak D, Mitrou PS, Hoelzer D, Zeuzem S, Chow KU. Antioxidative treatment prevents activation of death-receptor and mitochondrion-dependent apoptosis in the hearts of diabetic rats. *Diabetologia* 2004;47(12):2072-80.



Respostas Interindividuais à Suplementação Oral de Citrulina Malato na Hipotensão Pós-Exercício em Hipertensos: Uma Análise de 24 Horas

Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis

Juliano Casonatto,^{1D} Daniel Massaharu Enokida,^{1D} Kamila Grandolfi

Universidade Norte do Paraná, Londrina, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos demonstraram de maneira persuasiva que a citrulina tem um papel fundamental no sistema arginina-óxido nítrico, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico, um importante mediador da vasodilatação periférica.

Objetivo: Analisar a responsividade interindividual da hipotensão pós-exercício após suplementação aguda com citrulina em hipertensos.

Métodos: Quarenta hipertensos foram aleatoriamente designados para um dos quatro grupos experimentais (controle-placebo, controle-citrulina, exercício-placebo e exercício-citrulina). Eles ingeriram placebo ou citrulina malato [CM] (6 gramas). Durante a sessão de exercício, os indivíduos realizaram 40 minutos de caminhada/corrida em esteira a 60-70% da FC de reserva. Para a sessão de controle, os indivíduos permaneceram sentados em repouso por 40 minutos. A medida da pressão arterial (PA) no consultório foi realizada a cada 10 minutos até completar 60 minutos após a sessão experimental. O dispositivo ambulatorial de PA foi programado para fazer as leituras a cada 20 minutos (tempo de vigília) e a cada 30 minutos (tempo de sono) ao longo de 24 horas de monitoramento. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados: Diferentemente de outros grupos experimentais, não houve “não respondedores” no exercício/citrulina (EC) para “acordado” (PA sistólica e diastólica) e “24 horas” (PA diastólica). Os tamanhos de efeito foram mais consistentes no EC para a resposta sistólica e diastólica da PA ambulatorial. Os efeitos foram “grandes” ($> 0,8$) para “acordado”, “dormindo”, e para “24 horas” apenas no EC para a PA diastólica.

Conclusão: A suplementação com CM pode aumentar os efeitos hipotensivos pós-exercício em hipertensos. Além disso, a prevalência de “não respondedores” é menor quando associada ao exercício aeróbico e à suplementação com CM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):218-228)

Palavras-chave: Exercício; Hipertensão; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; Citrulina; Aminoácidos; Óxido Nítrico; Suplementos Nutricionais.

Abstract

Background: Studies have persuasively demonstrated that citrulline has a key role in the arginine-nitric oxide system, increasing nitric oxide bioavailability, an important mediator of peripheral vasodilation.

Objective: To analyze the inter-individual post-exercise hypotension responsiveness following acute citrulline supplementation in hypertensives.

Methods: Forty hypertensives were randomly assigned to one of the four experimental groups (control-placebo, control-citrulline, exercise-placebo, and exercise-citrulline). They ingested placebo or citrulline malate [CM] (6 grams). During the exercise session, individuals performed 40 minutes of walking/running on a treadmill at 60-70% of HR reserve. For the control session, the individuals remained seated at rest for 40 minutes. Office blood pressure (BP) was taken every 10 minutes until completing 60 minutes after the experimental session. The ambulatory BP device was programmed to take the readings every 20 minutes (awake time) and every 30 minutes (sleep time) over the course of 24 hours of monitoring. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: Unlike the other experimental groups, there were no “non-responders” in the exercise/citrulline (EC) for “awake” (systolic and diastolic BP) and “24 hours” (diastolic BP). The effect sizes were more consistent in the EC for systolic and diastolic ambulatory BP response. The effects were “large” (> 0.8) for “awake”, “asleep”, and “24 hours” only in the EC for diastolic BP.

Conclusion: CM supplementation can increase the post-exercise hypotensive effects in hypertensives. In addition, the prevalence of non-responders is lower when associated with aerobic exercise and CM supplementation. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):218-228)

Keywords: Exercise; Hypertension; Blood Pressure Monitoring Ambulatory; Citrulline; Amino Acids; Nitric Oxide; Dietary Supplements.

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

Correspondência: Juliano Casonatto •

Universidade Norte do Paraná - Rua Marselha, 591. CEP 86041-140, Londrina, PR – Brasil

E-mail: juliano2608@hotmail.com

Artigo recebido em 28/08/2018, revisado em 29/10/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190115

Introdução

A hipotensão pós-exercício (HPE) é definida como uma redução sustentada da pressão arterial (PA) após uma única sessão de exercícios.¹ Essa redução transitória pode durar até 22h após a conclusão de uma sessão de exercícios.² Por esse motivo, a HPE é considerada atualmente um importante fenômeno fisiológico,¹ o qual pode desempenhar um papel crucial no controle da PA. É importante enfatizar que a HPE é um fenômeno fisiológico caracterizado por uma redução na PA após o exercício em comparação com os valores pré-exercício ou da sessão de controle, sendo possível manter essa redução por algumas horas.³ Portanto, para que a HPE seja clinicamente significativa, é necessário que uma magnitude expressiva seja mantida durante algumas horas. Além disso, estudos anteriores relataram que a magnitude da HPE após uma única sessão de exercícios estava correlacionada com alterações crônicas na PA em repouso após um período de treinamento físico.⁴⁻⁸

No entanto, apesar dessa possível relação, alguns indivíduos apresentam HPE (ou seja, “respondedores”) enquanto outros não (isto é, “não respondedores”). Estudos anteriores identificaram “respondedores” e “não respondedores” em populações não hipertensas^{4,8-10} e hipertensas.^{5,6,11} Isso significa que, no mesmo grupo de intervenção, alguns indivíduos podem demonstrar HPE, enquanto outros não apresentam alterações ou apresentam até mesmo aumento da resposta da PA ao treinamento físico. De fato, os resultados dos estudos de HPE geralmente estão limitados a apresentar as respostas médias da redução da PA no grupo de treinamento, ignorando variações interindividuais que podem levar a erros de interpretação, pois os efeitos positivos de um determinado protocolo de treinamento podem não ser totalmente aplicáveis individualmente para cada pessoa.¹²

Por outro lado, estudos demonstraram de forma persuasiva que a citrulina (um aminoácido não essencial) tem um papel fundamental no sistema arginina-óxido nítrico, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO),¹³ um importante mediador da vasodilatação periférica. Assim, é possível que a HPE seja mais pronunciada após a suplementação com citrulina, especialmente em hipertensos, uma vez que as respostas da PA seriam diferentes, pois a HPE pode ser causada por diferentes mecanismos em indivíduos normotensos e hipertensos. Estudos anteriores mostraram que indivíduos hipertensos têm redução do débito cardíaco,^{2,14} enquanto indivíduos normotensos apresentam redução na resistência periférica total.¹⁴⁻¹⁶ Por esse motivo, uma estratégia de vasodilatação não-farmacológica pode ajudar pacientes hipertensos a ativar outro mecanismo de HPE, juntamente com diminuição do débito cardíaco, resultando em efeitos adicionais de HPE.

Outros experimentos observaram que o plasma e o NO salivar estavam associados à HPE após exercícios aeróbicos¹⁷⁻²⁰ e resistidos¹⁷ em indivíduos com doenças crônicas. Além disso, a suplementação de citrulina mostrou-se promissora apresentando evidências pré-clínicas (animais) de proteção aterogênica-endotelial, e também estão disponíveis evidências preliminares de benefícios induzidos pela citrulina para a saúde muscular e metabólica (por vias vasculares e não vasculares) em populações suscetíveis/mais velhas.²¹

Por essas razões, este estudo teve como objetivo analisar a responsividade interindividual da HPE após uma suplementação aguda com citrulina em hipertensos. Nossas hipóteses foram: i) haveria uma variabilidade interindividual na responsividade da PA após uma única sessão de exercícios aeróbicos e ii) a suplementação oral com citrulina poderia contribuir para reduzir a taxa de “não-respondedores”.

Métodos

Participantes

Após o cálculo do tamanho amostral (ver sessão de análise estatística), 40 indivíduos hipertensos e sedentários participaram do estudo. Todos os voluntários (ambos os sexos) eram adultos sem deficiência osteoarticular e tinham autorização médica para praticar exercício físico. Os participantes foram recrutados de um projeto de programa de exercícios ligado à universidade que oferecia sessões de alongamento e exercícios funcionais para a comunidade externa. O estudo atendeu a Declaração de Helsinque e o Comitê de Ética Institucional aprovou todos os procedimentos e protocolos experimentais (78697617.4.0000.0108). Cada participante foi informado de todos os riscos potenciais e procedimentos experimentais, após o que o consentimento informado foi obtido. A Tabela 1 mostra as características básicas dos participantes.

Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos (Figura 1). Os participantes foram alocados aleatoriamente (utilizando uma tabela de números aleatórios - <https://www.random.org/>) em quatro grupos experimentais diferentes (exercício/citrulina [EC]; exercício/placebo [EP]; controle/citrulina [CC]; controle/placebo [CP]). Os participantes ingeriram um sachê contendo citrulina malato (6 gramas) ou placebo (6 gramas de amido de milho) dissolvido em água.

As substâncias foram ingeridas 120 minutos antes da sessão experimental ou de controle. Medidas antropométricas foram realizadas antes do período de descanso. A sessão de exercícios consistiu em um aquecimento de 5 min (50% de 65% da FC [frequência cardíaca] de reserva) e 40 minutos de corrida/caminhada a 60-70% da FC de reserva em uma esteira. Isto foi seguido por um período de desaquecimento progressivo (5 minutos). A intensidade do exercício também foi avaliada com base na Escala de Percepção Subjetiva do Esforço de Borg²² (escore da PSE 6-20). O escore da PSE foi coletado a cada 5 minutos ao longo de 40 minutos durante o período de exercício de corrida/caminhada. A intensidade do exercício era reduzida caso o participante relatasse PSE ≥ 15 , independentemente da FC. Na sessão de controle, os participantes permaneceram sentados em uma sala silenciosa por 40 min.

Após as sessões de exercício/controle, a PA foi medida a cada 10 minutos ao longo de 60 minutos (fase laboratorial). Em seguida, os participantes tiveram permissão de 15 minutos para tomar banho e trocar de roupa antes que o aparelho de PA ambulatorial fosse anexado ao seu braço. A PA ambulatorial foi registrada por 24 horas. Os participantes foram convidados a retornar ao laboratório no dia seguinte para remover o dispositivo.

Tabela 1 – Características dos participantes e medicamentos anti-hipertensivos

	Controle-Placebo		Controle-Citulina		Exercício-Placebo		Exercício-Citulina		F	p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Idade (anos)	62,3	18,7	60,6	16,8	52	15,2	58,6	8,6	0,864	0,469
Peso (kg)	77,2	16,5	76,5	9,0	79,6	17,2	72,5	13,1	0,419	0,740
Altura (m)	1,66	0,11	1,59	0,08	1,61	0,08	1,58	0,09	1,309	0,286
IMC	27,9	4,2	30,6	4,6	30,8	6,5	29,1	5,8	0,625	0,603
CC (cm)	98,2	9,9	101,4	9,1	98,5	14,9	99,1	11,1	0,159	0,923
	N	%	N	%	N	%	N	%		
BB	3	30	5	50	5	50	3	30		
IECA	5	50	3	30	4	40	6	60		
DIUR	0	0	1	10	0	0	1	10		
BB+IECA	2	20	1	10	0	0	0	0		
IECA+DIUR	0	0	0	0	0	0	0	0		
BB+IECA+DIUR	0	0	0	0	1	10	0	0		

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; BB: betabloqueadores; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; DIUR: diuréticos.

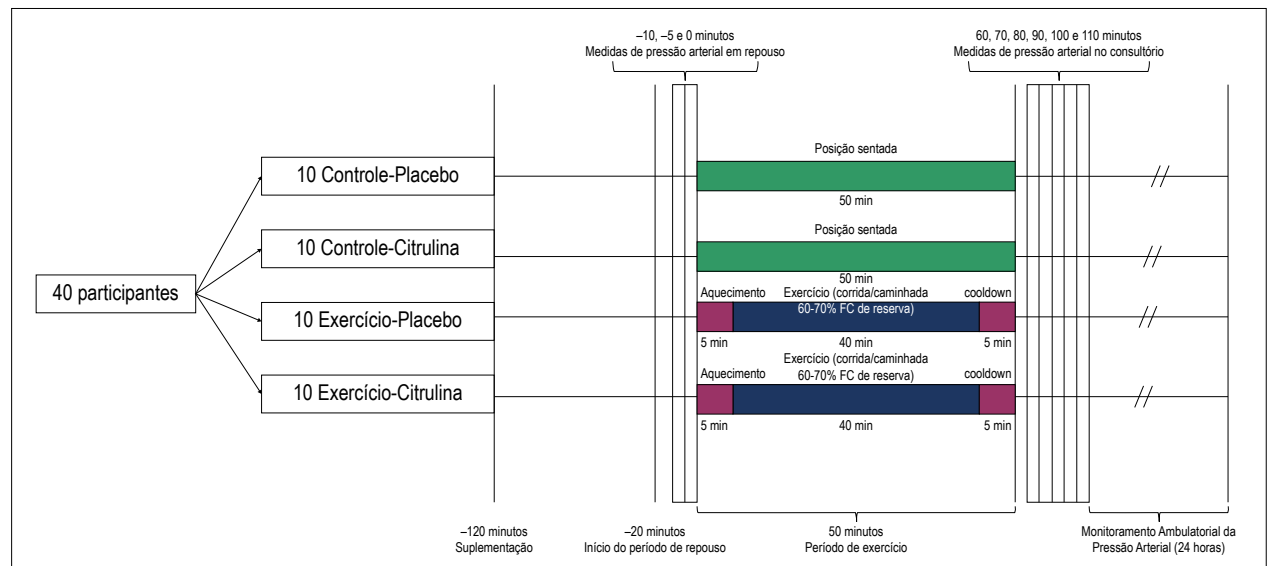


Figura 1 – Desenho do estudo.

O protocolo do estudo foi registrado em ClinicalTrials.gov (NCT03378596).

Antropometria

O peso foi aferido por balança antropométrica digital (Urano, OS 180A, Canoas, Brasil), com precisão de 0,1 kg, e a altura foi medida por um estadiômetro com precisão de 0,1 cm, de acordo com os procedimentos descritos por Gordon et al.²³ O índice de massa corporal foi definido como a massa corporal (kg) dividida pelo quadrado da altura.

Pressão arterial no consultório (fase laboratorial)

As medidas da PA no consultório foram realizadas com um dispositivo oscilométrico (Omron MX3 Plus, Bannockburn, EUA) previamente validado para medidas clínicas em adultos.²⁴

Primeiramente, os participantes permaneceram sentados (período de repouso) em um ambiente calmo, silencioso e termoneutro (22°C a 24°C) por 20 min. A PA foi medida três vezes durante o período de descanso (aos 10 min, 15 min e 20 min). O valor da PA em repouso foi considerado como a média dessas três medidas. Imediatamente após as sessões (de exercício ou controle), a PA foi medida em um ambiente silencioso por 60 minutos. As medidas da PA foram realizadas de acordo com as recomendações da *American Heart Association*.²⁵

Medidas de pressão arterial ambulatorial (fase ambulatorial)

As medidas da PA ambulatorial foram realizadas com um aparelho oscilométrico (Dyna-MAPA - São Paulo, Brasil) acoplado no braço esquerdo, sempre pelo mesmo

investigador, de acordo com procedimentos descritos pela *American Heart Association*.²⁵ Os participantes receberam instruções para manter o braço estendido durante as medidas. O aparelho foi calibrado por comparação direta com um esfigmomanômetro de mercúrio, por um técnico treinado, de acordo com as recomendações.²⁵

O monitor foi configurado para registrar a PA sistólica e diastólica e a FC a cada 20 minutos durante o “dia” (08:00 às 23:00) e a cada 30 minutos durante a “noite” (23:00 às 08:00) para reduzir distúrbios no sono. A tela do dispositivo foi eletronicamente ocultada para evitar *feedback*. Todos os participantes foram instruídos a registrar e relatar seu tempo de sono em um diário no dia seguinte.

Os dados foram gravados na memória do dispositivo e, em seguida, enviados para um computador, através de um software específico (Aplicativo Dyna Mapa - Versão 5.0.382.12), para análise. A média das leituras válidas ficou acima de 90% para todos os participantes.

Análise estatística

Assumindo um desvio padrão (DP) de 5 mmHg²⁶ para a PA sistólica, um alfa de 5% e um poder estatístico desejado de 80% para detectar uma diferença mínima de 7 mmHg,²⁶ para cada grupo foram necessários 7 indivíduos. O teste de Shapiro-Wilk foi empregado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Os dados são apresentados no texto como média e DP. O teste de homogeneidade de Levene foi aplicado antes da ANOVA unidirecional. Os testes de comparações múltiplas de Turkey (caso a homogeneidade tenha sido determinada) ou de Games-Howell (caso a homogeneidade não tenha sido determinada) foram empregados para examinar diferenças entre pares de ensaios. O tamanho de efeito do teste *t* pareado foi calculado ($d = \text{média}/\text{DP}$). Os resultados dos períodos (60 minutos, acordado, dormindo e 24 horas) foram obtidos pela média dos respectivos períodos. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Para avaliar a responsividade interindividual da PA, primeiro avaliamos a reprodutibilidade da PA pré-exercício entre os minutos “-10” e “0” das medidas de PA em repouso (ver Figura 1). Para essa análise, foram considerados os coeficientes de correlação intraclasse (ICC, modelo 2, k), coeficiente de variação (CV) e erro padrão da medida (EPM). O CV entre as medidas de PA pré-exercício foi calculado da seguinte forma: $CV = 100 \times (2 \times (DP_d / \sqrt{2}) / (X_1 + X_2))$. O DP_d representa o DP das diferenças entre as 2 medições, e X_1 e X_2 representam a média de 2 medições, respectivamente. $EPM = DP \times \sqrt{(1 - ICC)}$, com DP representando o desvio-padrão da primeira medida da PA pré-exercício, sendo utilizado como uma medida de variabilidade, mas principalmente para o cálculo da mínima mudança detectável (MMD). A MMD, que é a mudança mínima necessária para fornecer confiança de que os resultados não são uma variação aleatória ou erro de medição, foi calculada da seguinte forma: $MMD = z\text{-escore}(IC95\%) \times EPM \times \sqrt{2}$. Todos os procedimentos acima mencionados foram adotados de acordo com Haley e Fragala-Pinkham²⁷ e Darter et al.,²⁸ Os participantes foram considerados como “respondedores” se a PA atingisse um valor igual ou superior à MMD.

A análise estatística foi realizada utilizando o sistema SPSS, versão 20, para *Windows*.

Resultados

A intensidade do exercício foi reduzida para três participantes (15 [EC], 18 e 19 [EP]) porque relataram $PSE \geq 15$. A intensidade do exercício baseada na FC de reserva variou entre 51-59% durante o tempo (9 ± 3 minutos) em que eles não conseguiram manter 60-70% da FC de reserva.

Os resultados das variáveis relacionadas ao cálculo da MMD foram: 0,915 (ICC), 5,08 (CV), 5,25 (EPM) e 2,37 (MMD) para PA sistólica, e 0,846 (ICC), 5,64 (CV), 3,74 (EPM) e 1,69 (MMD) para PA diastólica.

A Tabela 2 apresenta as alterações absolutas e relativas da PA nos diferentes grupos experimentais. Uma redução significativa na PA sistólica foi identificada para o grupo EC quando comparada com o CP nos primeiros 60 minutos (alterações relativas) após a sessão experimental. Os mesmos efeitos de redução foram observados ao longo de 24 horas (mudanças absolutas) e para os períodos “acordado” e 24 horas, considerando as mudanças relativas ($\Delta\%$ Acordado e $\Delta\%$ 24 horas) em comparação com o grupo CP. Não foram encontradas diferenças significativas para o CC e EP.

A Tabela 3 apresenta os tamanhos de efeito do teste *t* pareado (repouso vs. 60 min, “acordado”, “dormindo” e 24 horas) para cada grupo experimental. Considerando a PA sistólica, o grupo CP apresentou um efeito significativo no grupo “dormindo” e 24 horas, o grupo EP mostrou efeito significativo para os grupos “acordado” e “dormindo”, e o EC mostrou efeito significativo para todos os períodos (60 min, “acordado”, “dormindo” e 24 horas). Além disso, considerando a PA diastólica, o grupo CP apresentou efeito significativo para o grupo “dormindo”, o CC apresentou efeito significativo para 60 min, “dormindo” e 24 horas, o grupo EP apresentou efeito significativo para “acordado” e “dormindo”, e o EC apresentou um efeito significativo para os grupos “acordado”, “dormindo” e 24 horas.

As porcentagens de “respondedores” e “não-respondedores” nos diferentes grupos experimentais para diferentes períodos de tempo (60 min, “acordado”, “dormindo” e 24 horas) são mostradas na tabela 4. As porcentagens dos “respondedores” da PA sistólica variaram de 20% (CC) a 90% (EC) para 60 min; 60% (CC e EP) a 100% (EC) para “acordado”; 60% (CC e EP) a 90% (EC) para “dormindo”; e 60% (CC e EP) a 90% (EC) para 24 horas.

As porcentagens dos respondedores de PA diastólica variaram de 10% (CC) a 40% (CP) para 60 min; 50% (CP) a 100% (EC) para “acordado”; 70% (CP) a 100% (CC e EC) para “dormindo”; e 60% (CP) a 100% (EC) para 24 horas.

As alterações absolutas da PA sistólica e diastólica para cada grupo experimental nos grupos 60 min, “acordado”, “dormindo” e 24 horas são apresentadas nas Figuras 1 (sistólica) e 2 (diastólica). Todos os participantes do grupo EC demonstraram uma redução na PA sistólica nos grupos 60 min, “acordado” e 24 horas. Para o período de sono, apenas um participante do EC (número 23) não apresentou redução na PA sistólica (Figura 2).

Tabela 2 – Alterações na pressão arterial absolutas (repouso, 60min, acordado, dormindo e 24 horas) e relativa ($\Delta\%$ 60 min, $\Delta\%$ acordado, $\Delta\%$ dormindo, $\Delta\%$ 24 horas)

	Controle-Placebo		Controle-Citrulina		Exercício-Placebo		Exercício-Citrulina		F	p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
PAS										
Repouso (mmHg)	140	19	132	15	136	12	142	20	0,714	0,550
60 min (mmHg)	138	19	137	14	130	9	127	15	1,240	0,310
Acordado (mmHg)	127	11	128	8	124	11	126	8	0,334	0,801
Dormindo (mmHg)	125	16	120	14	126	10	126	15	0,465	0,709
24 horas (mmHg)	128	11	125	9	127	10	125	13	0,216	0,884
$\Delta\%$ 60 min	-2,3	3,4	5,4	9,4	-6,3	11,4	-15,0**	8,1	9,737	< 0,001
$\Delta\%$ Acordado	-9,7	12,5	-4,2	12,3	-9,1	15,2	-21,0	16,7	2,469	0,078
$\Delta\%$ Dormindo	-15,8	14,0	-9,8	16,2	-9,5	19,5	-17,0	14,1	0,588	0,627
$\Delta\%$ 24 horas	-11,5	12,4	-6,0	12,6	-9,2	16,3	-20,1	16,8	1,935	0,141
PAD										
Repouso (mmHg)	82	5	80	9	86	11	85	10	0,889	0,456
60 min (mmHg)	83	9	84	8	86	10	85	10	0,237	0,870
Acordado (mmHg)	80	8	75	8	79	7	71	9	2,847	0,051
Dormindo (mmHg)	75	11	70	8	76	10	71	10	1,083	0,369
24 Horas (mmHg)	82	8	73	7	79	8	71*	9	3,999	0,015
$\Delta\%$ 60 min	0,4	5,9	4,1	4,8	1,0	7,2	0,1	7,4	0,796	0,504
$\Delta\%$ Acordado	-1,5	5,2	-4,7	7,3	-6,8	8,1	-13,9†	6,2	5,917	0,002
$\Delta\%$ Dormindo	-6,6	9,1	-10,0	8,0	-9,2	11,1	-13,2	7,3	0,923	0,439
$\Delta\%$ 24 horas	-3,3	6,1	-6,8	6,9	-7,6	8,4	-14,5*	6,4	4,505	0,009

DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; $\Delta\%$: +/- porcentagem de alteração do valor de "descanso". *: $p < 0,05$ vs. controle-placebo (post-hoc de Tukey); **: $p < 0,05$ vs. controle-placebo e controle-citrulina (post-hoc de Games-Howell); †: $p < 0,05$ vs. controle-placebo e controle-citrulina (post-hoc de Tukey).

Tabela 3 – Tamanho de efeito do teste t pareado (versus repouso [d = média/DP])

	Controle-Placebo		Controle-Citrulina		Exercício-Placebo		Exercício-Citrulina	
	TE	p	TE	p	TE	p	TE	p
PAS								
60 min	0,61	0,084	-0,56	0,109	0,53	0,127	1,81	< 0,001
Acordado	0,69	0,055	0,26	0,428	1,00	0,011	0,74	0,042
Dormindo	0,73	0,044	0,65	0,068	0,83	0,027	0,78	0,034
24 horas	0,92	0,017	0,48	0,156	0,57	0,102	0,88	0,020
PAD								
60 min	-0,12	0,717	-0,91	0,018	-0,12	0,707	-0,01	0,968
Acordado	0,32	0,333	0,71	0,051	0,81	0,030	2,06	< 0,001
Dormindo	0,84	0,027	1,21	0,004	0,90	0,019	2,16	< 0,001
24 horas	0,04	0,905	0,97	0,014	0,65	0,071	2,27	< 0,001

DP: desvio padrão; TE: tamanho do efeito; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 4 – Porcentagem de respondedores e não respondedores e alterações percentuais interindividuais (mín; máx) nos grupos Controle-Placebo, Controle-Citrulina, Exercício-Placebo e Exercício-Citrulina

	Controle-Placebo		Controle-Citrulina		Exercício-Placebo		Exercício-Citrulina	
	N	Mín:Máx (%)	N	Mín:Máx (%)	N	Mín:Máx (%)	N	Mín:Máx (%)
PAS								
60 min								
Respondedores	5	(-2;-7)	2	(-2;-4)	7	(-2;-17)	9	(-2;-18)
Não-respondedores	5	(-1;2)	8	(-1;17)	3	(0;10)	1	(-1;-1)
Acordado								
Respondedores	8	(-2;-18)	6	(-4;-16)	6	(-9;-24)	10	(-3;-33)
Não-respondedores	2	(0;9)	4	(5;16)	4	(2;13)	0	-
Dormindo								
Respondedores	8	(-5;-21)	6	(-2;-33)	6	(-8;-32)	9	(-3;-28)
Não-respondedores	2	(4;7)	4	(-1;9)	4	(0;13)	1	(1;1)
24 horas								
Respondedores	8	(-5;-18)	6	(-2;-20)	6	(-6;-26)	9	(-2;-31)
Não-respondedores	2	(0;9)	4	(-1;14)	4	(1;11)	1	(-1;-1)
PAD								
60 min								
Respondedores	4	(-3;-13)	1	(-7;-7)	3	(-3;-10)	3	(-3;-13)
Não-respondedores	6	(0;12)	9	(1;14)	7	(-1;18)	7	(-2;22)
Acordado								
Respondedores	5	(-3;-13)	7	(-2;-19)	6	(-3;-21)	10	(-8;-27)
Não-respondedores	5	(-1;10)	3	(0;10)	4	(-1;1)	0	-
Dormindo								
Respondedores	7	(-6;-30)	10	(-1;-31)	8	(-3;-28)	10	(-6;-28)
Não-respondedores	3	(2;5)	0	-	2	(6;6)	0	-
24 horas								
Respondedores	6	(-3;-15)	8	(-1;-20)	8	(-3;-22)	10	(-7;-25)
Não-respondedores	4	(-2;6)	2	(5;5)	2	(-2;2)	0	-

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Todos os participantes do EC apresentaram uma redução na PA diastólica nos grupos “acordado”, “dormindo” e 24 horas (Figura 3).

Discussão

Os principais achados deste estudo foram: (i) houve considerável variabilidade da responsividade interindividual nas respostas sistólica e diastólica da PA seguindo todos os protocolos experimentais, (ii) apesar da variabilidade da responsividade interindividual, a HPE ocorreu somente quando associada à suplementação com CM. Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro relato de análise interindividual da HPE após uma única sessão de exercício aeróbico precedido pela suplementação com CM em indivíduos hipertensos.

Ao contrário de outros grupos experimentais, não houve “não-respondedores” no EC para os grupos “acordado”

(PA sistólica e diastólica) e 24 horas (PA diastólica). Estes resultados são interessantes, uma vez que os “não respondedores” foram geralmente identificados em populações não-hipertensas^{9,10} e hipertensas.^{5,6} É importante esclarecer que, em um grupo de intervenção, alguns indivíduos podem demonstrar melhora em um determinado desfecho (“respondedor”), enquanto outros não apresentam alterações ou apresentam até mesmo uma resposta adversa ao treinamento físico (“não respondedores” ou “respondedores adversos”).⁹ De fato, a heterogeneidade das respostas ao treinamento físico é uma preocupação atual das investigações sobre exercícios,²⁹ já que mesmo amostras homogêneas podem demonstrar uma ampla gama de respostas heterogêneas.¹² Além disso, os resultados da HPE geralmente estão limitados a apresentar reduções médias no grupo experimental, ignorando as variações interindividuais,¹² o que pode levar a erros de interpretação, já que nem todos os indivíduos respondem favoravelmente.

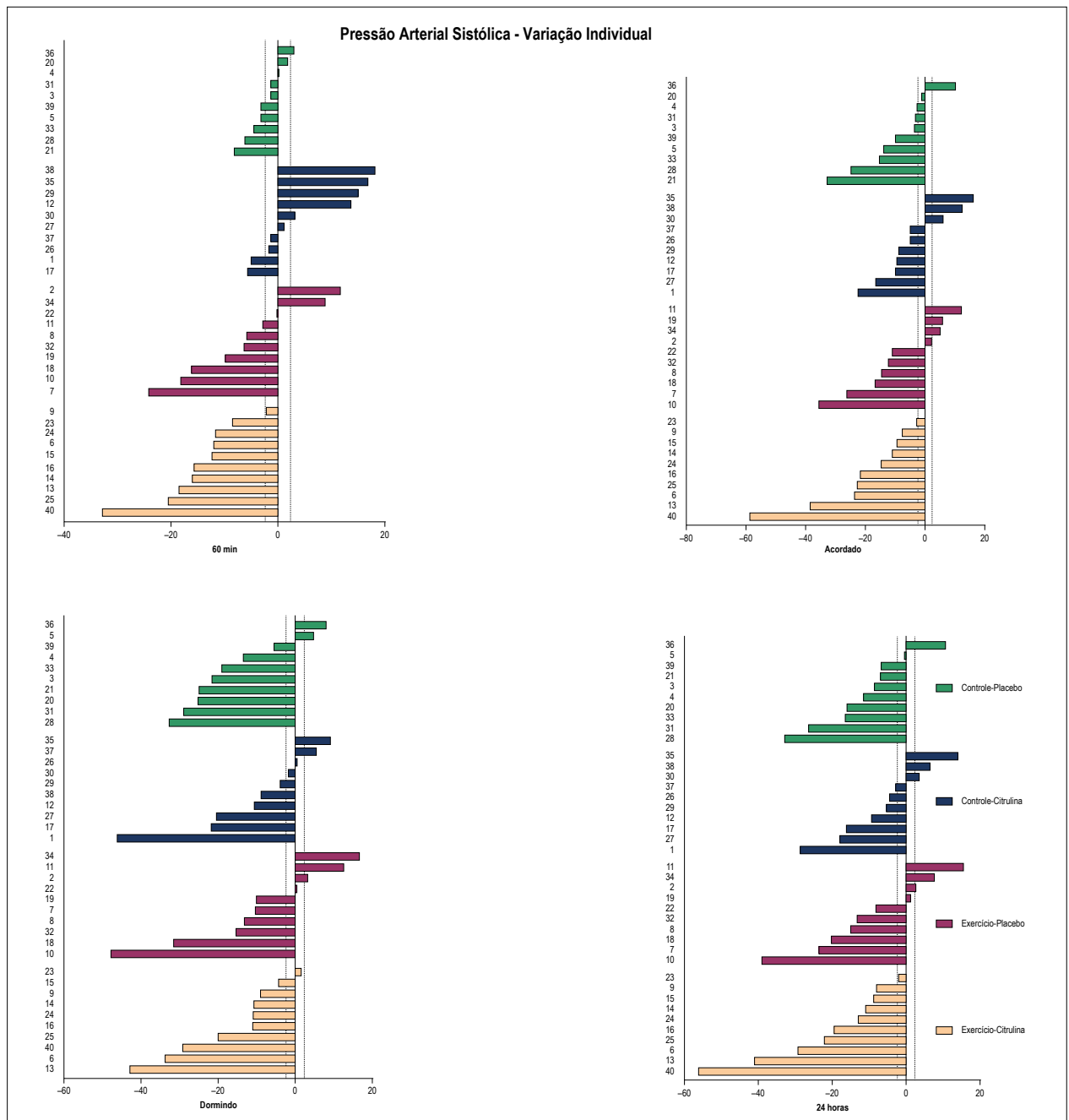


Figura 2 – Alterações individuais - Pressão arterial sistólica. Linha tracejada: MMD (mínima mudança detectável).

É importante considerar que os resultados relatados por medidas de tendência central podem variar dependendo da análise. Em estudos médicos, é comum realizar medições antes e depois das intervenções médicas. Como medir as mudanças a partir da linha basal é uma questão comum colocada pelos pesquisadores. Por exemplo, no presente estudo, quando os valores absolutos foram utilizados para comparações intergrupos (Tabela 2), não foram encontradas diferenças estatísticas para a PA sistólica. Por outro lado, utilizando a diferença percentual (delta), uma redução significativa foi encontrada no EC para o grupo “60 min” pós-exercício. Outra inconsistência pode ser observada na análise da PA

diastólica. Quando valores absolutos foram utilizados para comparações intergrupos, uma diferença significativa foi encontrada na EC para “24 horas” pós-exercício. Por outro lado, utilizando a diferença percentual, foram encontradas reduções significativas no EC para “acordado” e “24 horas” pós-exercício. Em situações específicas, alguns estudos (por exemplo, Vickers)³⁰ sugeriram evitar o uso de alterações percentuais. Apesar dessas inconsistências, os médicos podem preferir escolher o método que demonstrará mais claramente a melhoria da saúde. Alguns pesquisadores podem escolher o método mais bem compreendido pela maioria das pessoas interessadas na pesquisa.

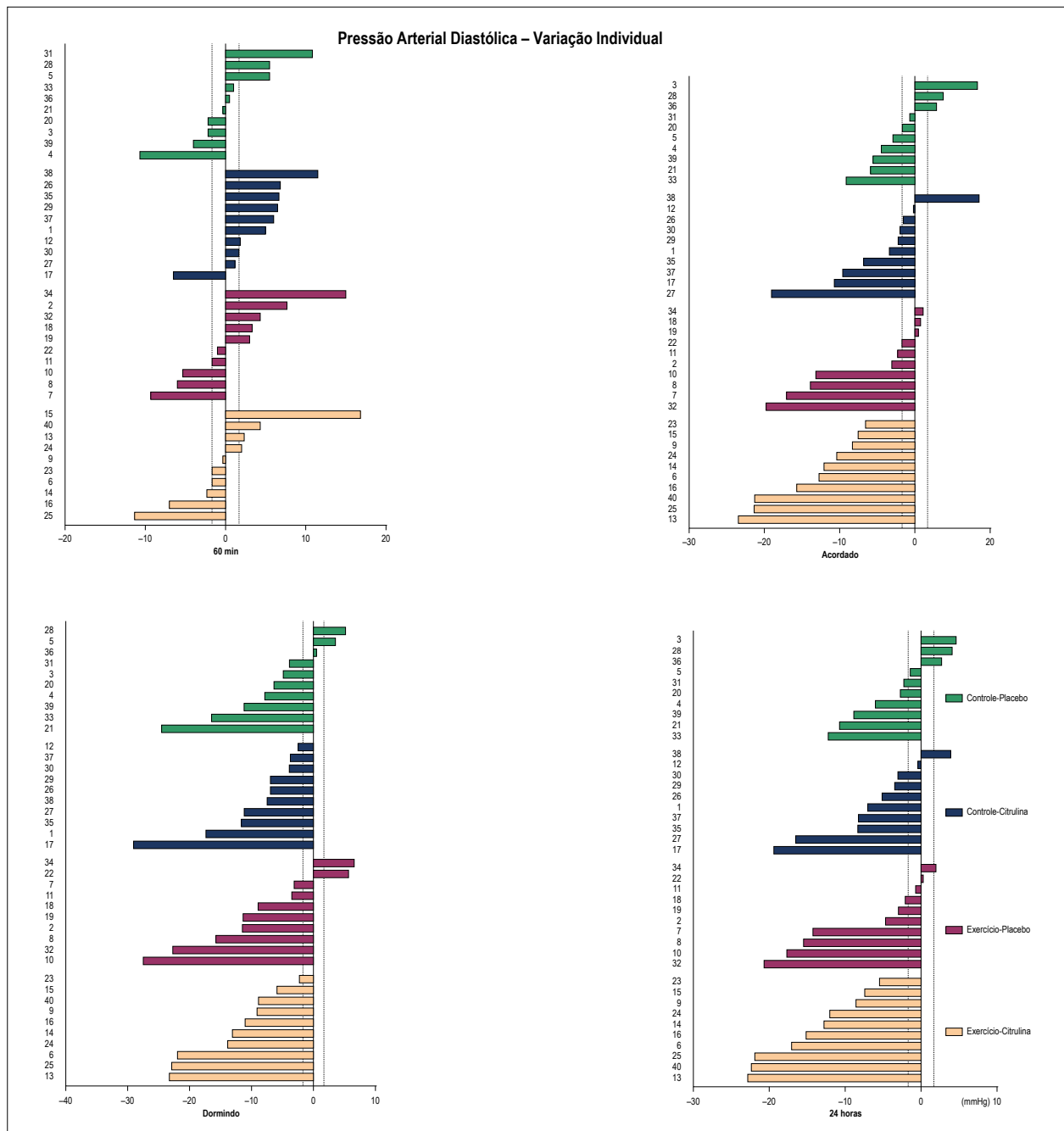


Figura 3 – Alterações individuais - Pressão arterial diastólica. Linha tracejada: MMD (mínima mudança detectável).

No entanto, uma das questões mais comuns que conduz a avaliação dos programas de intervenção é "como este efeito se compara com os efeitos de outras intervenções?". Portanto, estudos anteriores encorajaram o uso do "tamanho de efeito" em estudos quantitativos.³¹ Pesquisadores são frequentemente estimulados a relatar tamanhos de efeito por três razões. Primeiro, por apresentarem a magnitude dos efeitos relatados em uma métrica padronizada; segundo, os tamanhos de efeito permitem que os pesquisadores extraiam conclusões meta-analíticas comparando tamanhos de efeito

padronizados entre estudos e, terceiro, tamanhos de efeito de estudos anteriores podem ser utilizados no planejamento de um novo estudo, fornecendo uma indicação do tamanho médio da amostra necessária.³² No presente estudo, descobrimos que os tamanhos de efeito (do teste *t* pareado [versus repouso]) foram mais consistentes no grupo EC para as respostas sistólica e diastólica da PA ambulatorial; entretanto, é importante ressaltar que para a PA diastólica os efeitos foram "grandes" (> 0,8) para "acordado", "dormindo" e "24 horas" no grupo EC.

Apesar de algumas inconsistências nos resultados do "tamanho de efeito" para a PA sistólica e diastólica em outros grupos experimentais, a porcentagem de "respondedores" e "não respondedores" e mudanças percentuais interindividuais nos diferentes grupos (Tabela 4) podem ajudar o entendimento. Não houve "não-respondedores" no grupo EC para as respostas da PA sistólica e diastólica para "acordado" (sistólica e diastólica), "dormindo" e "24 horas" (diastólica). Essas respostas são importantes, considerando-se que a resposta da PA após uma única sessão de exercício foi considerada uma ferramenta clínica preditiva simples que pode ajudar a identificar e gerenciar indivíduos com "alta responsividade" e "baixa responsividade" ao treinamento físico.³³

Em relação aos mecanismos fisiológicos que podem estar envolvidos nessa resposta, hipotetizamos que a redução da resistência vascular devido ao aumento da concentração de NO poderia potencializar a HPE. Estudos anteriores relataram que a suplementação oral com citrulina aumenta a concentração plasmática de arginina e aumenta a produção de NO pelo ciclo citrulina-NO.^{34,35} É justamente devido à essa vasodilatação, resultante da maior liberação de NO, que a suplementação oral com citrulina pode potencializar a resposta da HPE, especialmente em indivíduos hipertensos. É importante ressaltar que os hipertensos apresentam deficiência nos moduladores da vasodilatação periférica, como um mecanismo de compensação, de forma que o sistema nervoso autônomo pode trabalhar para reduzir o débito cardíaco.^{2,14} Por essa razão, esperamos que a suplementação oral com citrulina possa contribuir para melhorar os mecanismos de vasodilatação periférica em indivíduos hipertensos, resultando em maior magnitude e/ou duração da HPE. Infelizmente, no presente estudo, não avaliamos importantes biomarcadores de NO, como o nitrito e o nitrato.

Independentemente dos mecanismos envolvidos nessa resposta, o presente estudo demonstrou que o exercício associado à suplementação com citrulina (intermediário do metabolismo do NO) causou maior efeito hipotensor, e que esse efeito pode durar até 24 horas. Esse achado sugere que o NO pode estar envolvido nessa resposta,³⁶ podendo ser hiperestimulado pelo exercício somado à citrulina, em comparação com cada um isoladamente.

Com relação aos resultados dos grupos CP e CC, esperávamos que a suplementação aguda com citrulina, independente do exercício, pudesse contribuir para melhorar o efeito da hipertensão, resultando em uma menor prevalência de "não respondedores" em comparação com o CP. Contradizendo nossa hipótese, os resultados indicam que a suplementação aguda com citrulina não esteve relacionada à menor prevalência de "não respondedores". Estudos anteriores demonstraram que a ingestão aguda de citrulina aumentou a síntese de NO, mas a vasodilatação mediada pelo endotélio não melhorou em idosos com insuficiência cardíaca.³⁷ Estudos recentes avaliaram a função endotelial após alguns dias de suplementação com citrulina. Bailey et al.,³⁸ encontraram aumentos nos níveis de nitrito (21%) após 7 dias de suplementação com citrulina em homens jovens saudáveis. Da mesma forma, a suplementação oral com citrulina (6 g/dia) por 7 dias aumentou os níveis plasmáticos de nitrato em 37% em homens de meia-idade

com rigidez arterial aumentada.³⁹ Evidências sugerem que os níveis de PA em repouso podem influenciar o efeito hipotensor da suplementação com citrulina. Por exemplo, estudos anteriores encontraram reduções na PA (7/3 mmHg) após 8 semanas de suplementação com citrulina (6 g/dia) em mulheres obesas na pós-menopausa, pré-hipertensas e hipertensas.⁴⁰ Portanto, supomos que a suplementação com citrulina (sem exercício) pode induzir vasodilatação somente depois de algumas semanas.

Apesar dos achados interessantes deste estudo, é importante considerar que não há um consenso na distinção entre "respondedores" e "não respondedores" devido à falta de concordância na definição de "resposta" como uma mudança clinicamente relevante ou claramente mensurável.⁴¹ Além disso, as medidas da PA incorporam algum grau de erro (ruído de instrumentação + ruído biológico), e alterações podem ocorrer devido a fatores independentes da intervenção (variabilidade biológica).⁴² Por essa razão, os autores decidiram não aplicar um construto teórico (baseado em DP, intervalos de confiança ou mudança mínima digna de nota) para determinar até que ponto as mudanças foram o resultado direto da intervenção ou de causas externas efetivamente "aleatórias". Por outro lado, é importante ressaltar que, independente do grau teórico de erro adotado, o grupo EC apresentou mais indivíduos "responsivos" em todas as situações hipotéticas.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Os resultados dos poucos estudos disponíveis diferem consideravelmente, tornando as comparações relativamente difíceis. Embora as terapias medicamentosas não tenham sido alteradas durante o estudo, os pacientes estavam usando diferentes tipos de medicação, e esse fator pode ter afetado os resultados. Além disso, recomenda-se que estudos futuros incluam medidas de disponibilidade de NO, como nitrito e nitrato. Essas medidas, associadas à avaliação de mecanismos importantes como a resistência vascular periférica e o débito cardíaco, podem nos ajudar a compreender a ação da citrulina associada ao exercício em hipertensos.

Conclusão

Esses resultados sugerem que a suplementação aguda de CM pode aumentar os efeitos hipotensivos pós-exercício em hipertensos. Além disso, a prevalência de "não respondedores" é menor quando associamos exercícios aeróbicos e suplementação com CM.

Mensagens clínicas

- Houve considerável variabilidade da responsividade interindividual nas respostas da PA sistólica e diastólica seguindo-se todos os protocolos experimentais.
- Apesar da variabilidade da resposta interindividual, houve uma potencialização da HPE através da suplementação com CM.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Obtenção de financiamento: Casonatto J; Obtenção de

dados: Enokida DM, Grandolfi K; Análise e interpretação dos dados: Casonatto J, Enokida DM, Grandolfi K; Redação do manuscrito: Casonatto J, Enokida DM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Grandolfi K.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FUNADESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Daniel Massaharu Enokida pela Universidade Norte do Paraná.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Norte do Paraná sob o número de protocolo CAAE: 78697617.4.0000.0108 - Número do Parecer: 2.593.090. 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. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
2. Rondón MUB, Alves MJ, Braga AM, Teixeira OT, Barretto AC, Krieger EM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):676-82.
3. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18.
4. Hecksteden A, Grutters T, Meyer T. Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study. *Clin J Sport Med*. 2013;23(1):58-63.
5. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Karjalainen JJ, Piira OP, Lepojarvi S, Ukkola O, et al. Acute post-exercise change in blood pressure and exercise training response in patients with coronary artery disease. *Front Physiol*. 2015 Jan 12;5:526.
6. Moreira SR, Cucato GG, Terra DF, Ritti-Dias RM. Acute blood pressure changes are related to chronic effects of resistance exercise in medicated hypertensives elderly women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(3):242-8.
7. Liu S, Goodman J, Nolan R, Lacombe S, Thomas SG. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1644-52.
8. Tibana RA, de Sousa NM, da Cunha Nascimento D, Pereira GB, Thomas SG, Balsamo S, et al. Correlation between acute and chronic 24-hour blood pressure response to resistance training in adult women. *Int J Sports Med*. 2015;36(1):82-9.
9. Costa EC, Dantas TC, de Farias Junior LF, Frazao DT, Prestes J, Moreira SR, et al. Inter- and intra-individual analysis of post-exercise hypotension following a single bout of high-intensity interval exercise and continuous exercise: a pilot study. *Int J Sports Med*. 2016;37(13):1038-43.
10. Bonsu B, Terblanche E. The training and detraining effect of high-intensity interval training on post-exercise hypotension in young overweight/obese women. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(1):77-84.
11. Lima AH, Miranda AS, Correia MA, Soares AH, Cucato GG, Sobral Filho DC, et al. Individual blood pressure responses to walking and resistance exercise in peripheral artery disease patients: are the mean values describing what is happening? *J Vasc Nurs*. 2015;33(4):150-6.
12. Buford TW, Roberts MD, Church TS. Toward exercise as personalized medicine. *Sports Med*. 2013;43(3):157-65.
13. Breuilleard C, Cynober L, Moinard C. Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview. *Amino Acids*. 2015;47(4):685-91.
14. Floras JS, Wesche J. Haemodynamic contributions to post-exercise hypotension in young adults with hypertension and rapid resting heart rates. *J Hum Hypertens*. 1992;6(4):265-9.
15. Coats AJ, Conway J, Isea JE, Pannarale G, Sleight P, Somers VK. Systemic and forearm vascular resistance changes after upright bicycle exercise in man. *J Physiol*. 1989 Jun;413:289-98.
16. Isea JE, Piepoli M, Adamopoulos S, Pannarale G, Sleight P, Coats AJ. Time course of haemodynamic changes after maximal exercise. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(12):824-9.
17. Coelho-Junior HJ, Irigoyen MC, Aguiar SDS, Goncalves IO, Camara NOS, Cenedeze MA, et al. Acute effects of power and resistance exercises on hemodynamic measurements of older women. *Clin Interv Aging*. 2017 Jul 11;12:1103-14.
18. Santana HA, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Cordova C, Campbell CS, et al. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(1):43-8.
19. Asano RY, Browne RAV, Sotero RC, Sales MM, Moraes JFVN, Campbell CS, et al. Cycling above rather than below lactate threshold is more effective for nitric oxide release and post-exercise blood pressure reduction in individuals with type-2 diabetes. *Motriz*. 2013;19(3):633-40.
20. Simoes HG, Asano RY, Sales MM, Browne RA, Arsa G, Motta-Santos D, et al. Type 2 diabetes elicits lower nitric oxide, bradykinin concentration and kallikrein activity together with higher DesArg(9)-BK and reduced post-exercise hypotension compared to non-diabetic condition. *PLoS One*. 2013;8(11):e80348.
21. Allerton TD, Proctor DN, Stephens JM, Dugas TR, Spielmann G, Irving BA. L-Citrulline supplementation: impact on cardiometabolic health. *Nutrients*. 2018;10(7):pii: E921.
22. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign: Human Kinetics; 1998.
23. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Champaign: Human Kinetics Books; 1988. 3-8 p.
24. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric blood pressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. *Blood Press Monit*. 2005;10(3):165-8.
25. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):697-716.

26. Casonatto J, Tinucci T, Dourado AC, Polito M. Cardiovascular and autonomic responses after exercise sessions with different intensities and durations. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):453-8.
27. Haley SM, Fragala-Pinkham MA. Interpreting change scores of tests and measures used in physical therapy. *Phys Ther*. 2006;86(5):735-43.
28. Darter BJ, Rodriguez KM, Wilken JM. Test-retest reliability and minimum detectable change using the K4b2: oxygen consumption, gait efficiency, and heart rate for healthy adults during submaximal walking. *Res Q Exerc Sport*. 2013;84(2):223-31.
29. Mann TN, Lamberts RP, Lambert MI. High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. *Sports Med*. 2014;44(8):1113-24.
30. Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:6.
31. Sullivan GM, Feinn R. Using effect size-or why the P value is not enough. *J Grad Med Educ*. 2012;4(3):279-82.
32. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. 2013 Nov 26;4:863.
33. Luttrell MJ, Halliwill JR. Recovery from exercise: vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? *Front Physiol*. 2015 Jul 22;6:204.
34. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):51-9.
35. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. *J Nutr*. 2007;137(6 Suppl 2):1616S-20S.
36. McKinley-Barnard S, Andre T, Morita M, Willoughby DS. Combined L-citrulline and glutathione supplementation increases the concentration of markers indicative of nitric oxide synthesis. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015 Jun 10;12:27.
37. Kim IY, Schutzler SE, Schrader A, Spencer HJ, Azhar G, Deutz NE, et al. Acute ingestion of citrulline stimulates nitric oxide synthesis but does not increase blood flow in healthy young and older adults with heart failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(11):E915-24.
38. Bailey SJ, Blackwell JR, Lord T, Vanhatalo A, Winyard PG, Jones AM. L-Citrulline supplementation improves O2 uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;119(4):385-95.
39. Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, et al. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):257-61.
40. Wong A, Alvarez-Alvarado S, Jaime SJ, Kinsey AW, Spicer MT, Madzima TA, et al. Combined whole-body vibration training and L-citrulline supplementation improves pressure wave reflection in obese postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(3):292-7.
41. Hecksteden A, Kraushaar J, Scharhag-Rosenberger F, Theisen D, Senn S, Meyer T. Individual response to exercise training - a statistical perspective. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(12):1450-9.
42. Swinton PA, Hemingway BS, Saunders B, Gualano B, Dolan E. A statistical framework to interpret individual response to intervention: paving the way for personalized nutrition and exercise prescription. *Front Nutr*. 2018 May 28;5:41.



Médias de Grupos e Análise Interindividual na Hipotensão Pós-exercício: Efeitos da Suplementação Oral com Citrulina Malato

Group Means and Inter-Individual Analysis in Post-exercise Hypotension: Effects of Citrulline Malate Oral Supplementation

Leandro C. Brito

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

Minieditorial referente ao artigo: Respostas Interindividuais à Suplementação Oral de Citrulina Malato na Hipotensão Pós-Exercício em Hipertensos: Uma Análise de 24 Horas

A hipertensão é apontada como um dos fatores de risco mais agressivos para morbidade e mortalidade cardiovascular, estando diretamente associada a quase 8 milhões de mortes por ano relacionadas a doenças cardiovasculares, como parada cardíaca ou acidente vascular cerebral.¹ Hipertensos com baixos níveis de atividade física apresentam maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, mesmo quando recebem medicação anti-hipertensiva.² A prática regular de exercícios, principalmente aeróbicos, é altamente recomendada por seu efeito hipotensor.³ De fato, uma única sessão de exercício já é capaz de promover uma redução sustentada da pressão arterial. Este fenômeno é chamado de hipotensão pós-exercício (HPE).⁴⁻⁶

Kenney e Seals⁶ foram os primeiros a definir a versão mais aceita da HPE como um fenômeno – diminuição da pressão arterial sistólica e/ou diastólica para níveis abaixo do valor de controle após uma única sessão de exercícios seguido pela falta de sintomas clínicos de hipotensão. A HPE vem sendo considerada uma ferramenta clinicamente relevante, particularmente por sua conhecida magnitude e por durar muitas horas.⁵ Neste contexto, uma metanálise recente com 65 estudos revelou reduções médias da pressão arterial sistólica/diastólica de 6 e 4 mmHg, respectivamente, após uma sessão de exercício aeróbico,⁷ enquanto uma análise hora-a-hora relatou diminuição por 16 horas.⁸

Apesar de estabelecida, a HPE apresenta uma grande variação de magnitude e duração na literatura, o que sugere o envolvimento de diversos fatores de influência e de mecanismos diferentes na promoção da HPE.⁴ Nesta mesma linha, Casonatto et al.,⁹ sugeriram que a suplementação oral com citrulina malato pode favorecer uma maior HPE em hipertensos de meia-idade em tratamento. Os autores chegaram a esta conclusão após realizarem um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, no qual os participantes recebiam uma suplementação com citrulina

malato. A suplementação com citrulina malato eleva os níveis plasmáticos de arginina, ajudando a aumentar o óxido nítrico por meio do ciclo citrulina-óxido nítrico.¹⁰ Assim, os autores indicaram que os níveis mais altos de óxido nítrico foram responsáveis pela maior diminuição da resistência vascular periférica e posteriormente da HPE. No entanto, em indivíduos saudáveis, Halliwill et al.,¹¹ não observaram qualquer influência na pressão arterial ou na resistência vascular do antebraço e da perna pós-exercício após a inibição sistêmica de óxido nítrico sintase. Também é importante salientar que a citrulina malato não gerou um efeito hipotensor independente, sugerindo que seu efeito é maior apenas quando associada ao exercício. Tais resultados abrem caminho para que futuros estudos investiguem como a citrulina malato e o exercício aeróbico podem promover juntos uma HPE mais elevada e os mecanismos por trás deste processo.

Embora a reprodutibilidade da HPE seja boa,¹² os participantes não apresentaram respostas uniformes de pressão arterial pós-exercício. Tal padrão tem incentivado os pesquisadores a explorar a análise individual como uma forma adicional de reportar dados e não apenas a diferença estatística das médias de grupo.^{13,14} Os autores do estudo discutido neste minieditorial destacaram também a análise interindividual, categorizada em "respondentes" (indivíduos que tiveram diminuição da pressão arterial pós-exercício) e "não-respondentes" (aqueles cuja pressão arterial não sofreu alteração ou aumentou pós-exercício). Apesar de não se observar diferença entre as médias, este tipo de análise permite observar que a maioria dos indivíduos apresenta diminuição clinicamente relevante da pressão arterial pós-exercício, o que ocorreu em algumas variáveis do estudo discutido. Contudo, a melhor maneira de interpretar dados interindividuais ainda não foi totalmente estabelecida e os pesquisadores devem ser cautelosos com hipóteses e conclusões ao introduzir esta análise.

A estratégia mais adequada para definir o conceito de "respondente" e "não-respondente" ainda precisa ser determinada, continuando o debate sobre se estes termos devem ser baseados em alterações clinicamente relevantes ou representarem uma medida estabelecida por uma abordagem matemática. A influência da magnitude na determinação de mudanças clinicamente relevantes da HPE também não foi definida; uma opção aceitável seria adotar o erro da medida da pressão arterial a ser superado pelo exercício e reduzir a pressão arterial abaixo desses valores.¹⁵ Entretanto, poucos estudos bem elaborados investigaram adequadamente a reprodutibilidade da HPE para caracterizar uma medição

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Pressão Arterial; Hipertensão; Mortalidade & Morbidade; Exercício; Hipotensão Pós-Exercício; Citrulina.

Correspondência: Leandro Brito •

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

DOI: 10.5935/abc.20190152

universal de erro. Portanto, calcular o erro em cada estudo seria a melhor opção, medindo a pressão arterial dos sujeitos em repouso em dois dias diferentes e com o mesmo avaliador envolvido no estudo.

Assim, os resultados apresentados por Casonatto et al.⁹ indicam um possível efeito associado da suplementação oral com citrulina malato em promover maior HPE em hipertensos, e os mecanismos envolvidos nessa resposta deveriam ser explorados no futuro. Outra questão foi levantada no estudo: a suplementação oral com citrulina malato associada ao

exercício aeróbico é uma ferramenta promissora na promoção de outros benefícios cardiovasculares, como na função vascular em casos tanto agudos quanto crônicos?

Quanto à análise para o relatório de dados, estudos que investigaram os dados médios de grupos mostraram as consequências clínicas da HPE, mas a análise interindividual pode ser um passo adiante na compreensão deste fenômeno. Subsequentemente, seria realizada a identificação de quais são os significados clínicos para "responsivos" e "não-responsivos".

Referências

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
2. Ratnaparkhe V, Bhangale A. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Primary Hypertension and its Relation with Leisure Time Physical Activity. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(7):20-4.
3. Malachias MVB, Jardim PCV, Almeida FA, Lima EJ, Feitosa GS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):35-43.
4. Brito L, Fecchio R, Pecanha T, Andrade-Lima A, Halliwill J, Forjaz C. Recommendations in Post-Exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *Int J Sports Med*. 2019;40:487-497.
5. Brito LC, Fecchio RY, Pecanha T, Andrade-Lima A, Halliwill JR, Forjaz CLM. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(12):e59-e64.
6. Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. 1993;22(5):653-64.
7. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):422-33.
8. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 1):44-51.
9. Casonatto J, Enokida D, Grandolfi K. Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):218-228.
10. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(1):51-9.
11. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol*. (1985). 2000;89(5):1830-6.
12. Fecchio RY, Chehuen M, Brito LC, Pecanha T, Queiroz ACC, de Moraes Forjaz CL. Reproducibility (Reliability and Agreement) of Post-exercise Hypotension. *Int J Sports Med*. 2017;38(13):1029-34.
13. Cavalcante BR, Ritti-Dias RM, Soares AH, Lima AH, Correia MA, De Matos LD, et al. A Single Bout of Arm-crank Exercise Promotes Positive Emotions and Post-Exercise Hypotension in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(2):223-8.
14. Costa EC, Dantas TC, de Farias Junior LF, Frazao DT, Prestes J, Moreira SR, et al. Inter- and Intra-Individual Analysis of Post-Exercise Hypotension Following a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise and Continuous Exercise: A Pilot Study. *Int J Sports Med*. 2016;37(13):1038-43.
15. Swinton PA, Hemingway BS, Saunders B, Gualano B, Dolan E. A Statistical Framework to Interpret Individual Response to Intervention: Paving the Way for Personalized Nutrition and Exercise Prescription. *Front Nutr*. 2018 May;5:41.



Confiabilidade Teste-Reteste de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina

Test-Retest Reliability of Non-Invasive Cardiac Output Measurement during Exercise in Healthy Volunteers in Daily Clinical Routine

Michael Thomas Coll Barroso,¹ Matthias Wilhelm Hoppe,^{2,3} Philip Boehme,^{1,4} Thomas Krahn,⁵ Christian Kiefer,¹ Frank Kramer,⁶ Thomas Mondritzki,^{1,7} Phillipe Pirez,⁶ Wilfried Dinh^{1,6}

Helios Clinics Wuppertal - Department of Cardiology, University Hospital Witten/Herdecke,¹ Wuppertal – Alemanha

University Wuppertal - Department of Movement and Training Science,² Wuppertal – Alemanha

Department of Orthopedic, Trauma, Hand and Neuro Surgery, Klinikum Osnabrück GmbH,³ Osnabrück – Alemanha

Bayer AG - Open Innovation & Digital Technologies,⁴ Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Research & Development, Pharmaceuticals, Biomarker Research,⁵ Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Translational Science, Clinical Sciences Experimental,⁶ Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Research & Development, Pharmaceutical, Preclinical Research,⁷ Wuppertal – Alemanha

Resumo

Fundamento: A biorreatância torácica (BT), um método não invasivo destinado à medição do débito cardíaco (DC), mostra boa confiabilidade teste-reteste em adultos saudáveis examinados em condições de pesquisa e repouso.

Objetivo: No presente estudo, avaliamos a confiabilidade teste-reteste da avaliação do DC e trabalho cardíaco (TC) durante exercício, avaliado por BT em adultos saudáveis sob condições clínicas de rotina.

Métodos: 25 indivíduos realizaram teste ergométrico gradual sintoma-limitante em ambiente ambulatorial em dois dias diferentes, com intervalo de uma semana. Parâmetros cardiorrespiratórios (trabalho cardíaco, VO_{2max}) e hemodinâmicos (frequência cardíaca, volume sistólico, DC, pressão arterial média, TC) foram medidos em repouso e continuamente sob exercício utilizando sistema espiroergométrico e cardiógrafo de biorreatância (NICOM, Cheetah Medical).

Resultados: Após 8 participantes terem sido excluídos devido a erros de medição (outliers, não houve viés sistemático em nenhum dos parâmetros em todas as condições (tamanho do efeito: 0,2-0,6). Observamos que todos os débitos cardíacos medidos de forma não invasiva apresentaram níveis aceitáveis de confiabilidade teste-reteste (coeficiente de correlação intraclasse: 0,59-0,98; erro típico: 0,3-1,8). Além disso, TC máximo apresentou melhor confiabilidade (coeficiente de correlação intraclasse: 0,80-0,85; tamanho do efeito: 0,9-1,1), seguido do DC pela BT, graças apenas à confiabilidade superior da PAM (coeficiente de correlação intraclasse: 0,59-0,98; tamanho do efeito: 0,3-1,8).

Conclusão: Nossos achados impedem o uso clínico da BT em indivíduos saudáveis quando outliers não forem identificados. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):231-239)

Palavras-chave: Débito Cardíaco; Cardiografia de Impedância/métodos; Exercício; Teste de Esforço/métodos; Ecocardiografia/métodos; Reprodutibilidade dos Testes; Adulto.

Abstract

Background: Thoracic bioimpedance (TB), a noninvasive method for the measurement of cardiac output (CO), shows good test-retest reliability in healthy adults examined under research and resting conditions.

Objective: In this study, we evaluate the test-retest reliability of CO and cardiac power (CPO) output assessment during exercise assessed by TB in healthy adults under routine clinical conditions.

Methods: 25 test persons performed a symptom-limited graded cycling test in an outpatient office on two different days separated by one week. Cardiorespiratory (power output, VO_{2peak}) and hemodynamic parameters (heart rate, stroke volume, CO, mean arterial pressure, CPO) were measured at rest and continuously under exercise using a spirometric system and bioimpedance cardiograph (NICOM, Cheetah Medical).

Results: After 8 participants were excluded due to measurement errors (outliers), there was no systematic bias in all parameters under all conditions (effect size: 0.2-0.6). We found that all noninvasively measured CO showed acceptable test-retest-reliability (intraclass correlation coefficient: 0.59-0.98; typical error: 0.3-1.8). Moreover, peak CPO showed better reliability (intraclass correlation coefficient: 0.80-0.85; effect size: 0.9-1.1) than the TB CO, thanks only to the superior reliability of MAP (intraclass correlation coefficient: 0.59-0.98; effect size: 0.3-1.8).

Conclusion: Our findings preclude the clinical use of TB in healthy subject population when outliers are not identified. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):231-239)

Keywords: Cardiac Output; Cardiography, Impedance/methods; Exercise; Exercise Test/methods; Echocardiography/methods; Reproducibility of Results; Adult.

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

Correspondência: Wilfried Dinh •

Bayer Pharma AG - Drug Discovery, Clinical Sciences, Experimental Medicine

Aprather Weg 18a Wuppertal 46414 - Alemanha

E-mail: wilfried.dinh@bayer.com

Artigo recebido em 19/07/2018, revisado em 31/10/2018, aceito em 14/11/2018

Introdução

O débito cardíaco (DC) é um importante parâmetro fisiológico alternativo, refletindo as demandas hemodinâmicas do organismo. A medida do DC apresenta amplo espectro de aplicação,¹ podendo fornecer informações sobre o estado hemodinâmico em pacientes² e atletas.³ Na insuficiência cardíaca crônica, o DC diminui e os pacientes sofrem de intolerância ao exercício.^{4,5} Em contrapartida, o coração do atleta apresenta adaptações estruturais e funcionais devido ao treinamento,⁶ resultando em maior DC.⁷ É interessante notar que a estrutura e a função cardíaca não predizem intolerância ao exercício^{8,9} ou resposta de DC³ em nenhum dos casos. Assim, faz-se necessário o teste de esforço cardiopulmonar e o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) é medido para determinar a capacidade de esforço.^{10,11} No entanto, a estimativa de VO_2 é influenciada por diversos fatores não cardíacos,^{4,12} podendo, portanto, ser enganosa.^{9,13,14} Além disso, o DC não pode ser predito com precisão a partir de testes de esforço cardiopulmonar.^{4,15}

No entanto, para avaliar o estado hemodinâmico, medições feitas por cateter (e.g.: o método de Fick, método de termodiluição) são consideradas como o padrão clínico.^{16,17} Como esses métodos invasivos estão associados a alto risco, sua aplicabilidade é restrita.^{18,19} Portanto, foram desenvolvidos métodos de medição não invasivos (e.g.: ecocardiografia transesofágica, DC com diluição de lítio, DC com contorno de pulso, reinalação parcial de CO_2 , bioimpedância elétrica torácica).¹⁷ Dos métodos de mensuração não invasivos, a bioimpedância elétrica torácica tem sido frequentemente utilizada em estudos clínicos e avaliada quanto à sua confiabilidade.²⁰ Entretanto, a biorreatância torácica (BT) é uma tecnologia ainda mais promissora para o monitoramento não invasivo do DC.²¹ A BT se baseia na medição de mudanças de fase relacionadas ao fluxo sanguíneo de sinais elétricos transtorácicos para monitorar o DC de forma não invasiva e contínua. Portanto, teoricamente, a BT é superior a outros métodos^{22,23} e tem sido utilizada em diversos contextos clínicos.^{21,23-25} Porém, antes que a BT possa ser adotada na tomada de decisão clínica, deve-se atender alguns critérios relacionados à qualidade do teste, como a confiabilidade teste-reteste.

Jones et al.,²⁶ testaram a confiabilidade teste-reteste em uma população saudável. Vinte e dois adultos saudáveis realizaram teste de esforço sintoma-limitante por duas vezes. Dados cardiorrespiratórios padrão foram medidos por meio de espirometria e a resposta hemodinâmica foi monitorada via BT pelo sistema NICOM®. Os autores afirmam que a BT permite boa confiabilidade teste-reteste para medidas hemodinâmicas em repouso e sob esforço submáximo e máximo. O presente estudo, em particular, foi o primeiro a confirmar que a BT pode ser um método de teste viável. É importante frisar que o estudo foi realizado sob condições de pesquisa rigorosamente controladas. No geral, três visitas foram necessárias para determinar a capacidade cardiorrespiratória individual e realizar os dois testes de esforço. Além disso, para excluir confundidores, certos critérios de inclusão tinham que ser cumpridos (e.g., não fumantes, estômago vazio por > 2 h, nenhum exercício vigoroso 24 h antes do teste, ausência de consumo de álcool ou caféina). Geralmente, essas condições

para testes científicos são difíceis de se garantir na rotina clínica diária. Assim, ainda não está claro se a BT é um procedimento apropriado, não apenas em um ambiente de pesquisa, mas também na rotina clínica diária.

Ao contrário do DC baseado na frequência cardíaca (FC) e no volume sistólico (VS), o trabalho cardíaco (TC) indica a função geral do coração.²⁷ O TC é o produto do DC e da pressão arterial média (PAM) e, portanto, a medida do bombeamento cardíaco.²⁸ O trabalho cardíaco máximo ($TC_{\text{máx}}$), ou seja, o TC alcançado durante esforço máximo, é um dos principais determinantes da intolerância ao exercício e do desempenho em pacientes cardíacos e pessoas saudáveis, respectivamente.^{29,30}

É importante mencionar que a medição do TC pode melhorar o tratamento clínico^{31,32} e a estratificação de risco³³⁻³⁵ em pacientes cardíacos. Na insuficiência cardíaca crônica, o TC é um preditor poderoso e independente do desfecho de sobrevida.³⁵ O TC também reflete adaptações cardiovasculares e o estado de treinamento em atletas.⁶ De fato, em comparação com não atletas,³⁶ o TC é maior em atletas.^{3,37} Assim, o TC pode ser um parâmetro diagnóstico adicional de desempenho, o que poderia auxiliar nas modalidades de treinamento.^{37,38} Assim como outras medidas estabelecidas de capacidade de exercício, o TC não pode ser predito a partir de parâmetros cardíacos em repouso.³

Nesse contexto, os objetivos do presente estudo foram: 1) avaliar a confiabilidade teste-reteste da BT em adultos saudáveis durante a rotina clínica diária e 2) avaliar as relações entre TC e medidas de repouso da estrutura e função cardíacas, bem como parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar. Aqui, aplicamos uma abordagem estatística progressiva para fornecer limiares acima dos quais os efeitos podem ser significativos e apresentar valores de DC e TC que podem ser usados como valores de referência em estudos futuros.

Métodos

Participantes

Neste estudo, 25 indivíduos foram incluídos. Nenhum dos participantes possuía histórico de doenças cardiovasculares ou pulmonares, nenhuma medicação cardioativa, pressão arterial <140/90 mmHg, índice de massa corporal <25, eletrocardiograma normal e ecocardiograma normal no momento da inclusão.

Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo unicêntrico diagnóstico não intervencional. Os participantes foram recrutados em um centro cardiológico e de clínica médica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University Witten/Herdecke, com obtenção do consentimento livre e esclarecido. Realizou-se ecocardiograma padrão para excluir cardiopatias estruturais e investigar as relações entre os parâmetros ecocardiográficos estabelecidos e os valores cardiopulmonar e hemodinâmico. As dimensões cardíacas, espessura parietal, função sistólica e diastólica estavam todos

dentro dos limites fisiológicos. Todos os participantes foram submetidos a dois testes de esforço cardiopulmonar com intervalo de uma semana. Durante o teste, aplicou-se BT com o dispositivo NICOM™.

Ecocardiografia transtorácica

Realizou-se ecocardiografia para avaliar a estrutura e a função cardíaca utilizando um sistema de ultrassom padrão (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, Wisconsin). Realizou-se estudo transtorácico completo, incluindo as técnicas 2D, modo M, espectral e Doppler colorido, de acordo com as recomendações e diretrizes vigentes.^{39,40} Os parâmetros padrão foram: espessura da parede do septo interventricular na diástole, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole e fração de encurtamento. A fração de ejeção ventricular esquerda foi medida pelo método biplanar modificado de Simpson. Realizou-se o exame Doppler tecidual na junção do anel mitral septal e lateral em corte apical de 4 câmaras para determinar a velocidade anular mitral máxima durante o enchimento precoce (E') e a relação entre a velocidade de fluxo transmitral inicial e a velocidade diastólica inicial do anel mitral (V).

Teste de esforço cardiopulmonar

O teste de esforço incremental sintoma-limitante foi realizado na posição sentada em um cicloergômetro (ec-3000, customed GmbH, Alemanha). Os testes foram realizados por uma equipe treinada. Após 5 min de descanso, os participantes começaram em 0 W e a carga de trabalho foi aumentada a cada 2 minutos em 25 W (protocolo padrão da OMS). FC, pressão arterial no braço direito com esfigmomanômetro e eletrocardiograma de 12 derivações foram obtidos em repouso e em cada estágio, bem como por 3 min pós-exercício. A análise de gases respiratórios foi realizada usando um sistema de espirometria (Cortex Metalyzer® 3B, Leipzig, Alemanha, software Metasoft studio 5.1.2 SR1). O consumo de oxigênio ventilatório e os dados de trocas gasosas padrão foram medidos respiração a respiração, obtendo-se a média de 30 s. Os seguintes parâmetros padrão foram medidos: Tempo até a exaustão, carga máxima de trabalho, limiar anaeróbico ventilatório (LAV) e consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). O limiar anaeróbico foi determinado pelo método V-slope.⁴¹ A carga

submáxima foi determinada como o penúltimo estágio incremental concluído. O $VO_{2máx}$ foi definido como o maior VO_2 observado durante o teste.

Biorreatância torácica

A BT (NICOM®, Cheetah Medical, Portland, Oregon, EUA) foi adotada para a monitorização hemodinâmica não invasiva durante a fase de repouso e a fase de esforço. O exame foi realizado de acordo com o protocolo do fabricante, conforme descrito anteriormente.^{2,21,42} A Tabela 1 mostra os parâmetros que foram calculados pelo sistema Cheetah NICOM®. O sistema NICOM® utiliza quatro sensores aplicados no lado direito e no lado esquerdo do tórax. Cada sensor consiste em um eletrodo transmissor externo e um eletrodo receptor interno. Os eletrodos externos transmitem uma corrente elétrica alternada de baixa amplitude com frequência de 75 kHz para a cavidade torácica. As propriedades elétricas do tórax se modificam ciclicamente devido ao volume pulsátil de sangue ejetado do coração. O fluxo sanguíneo pulsátil nas grandes artérias torácicas causa retardos (mudanças de fase) entre a corrente elétrica alternada aplicada e a tensão torácica medida pelos eletrodos internos. Com base na mudança de fase medida, o fluxo aórtico máximo (dX/dtmax) e o tempo de ejeção ventricular (tempo entre a abertura da válvula aórtica e o fechamento da válvula aórtica, VET) foram medidos. Por fim, o volume sistólico foi obtido como $VS = DX/DT \times VET$. A partir daí, obteve-se o DC e, finalmente, o TC.⁴³ Os dados de VS foram medidos batimento por batimento e calculados, tendo seu valor médio calculado ao longo de 60 s.

Análise estatística

Em uma primeira etapa, os participantes foram excluídos das análises estatísticas devido a erros de medição (outliers), que foram definidos como \geq média \pm dois desvios-padrão combinados.⁴⁴

A confiabilidade teste-reteste dos parâmetros cardiopulmonares e hemodinâmicos foi analisada pela (1) diferença nas médias para detectar viés sistemático, (2) coeficientes de correlação intraclasse (CCI) para examinar a confiabilidade relativa e (3) erro típico (ET) das medições para quantificar a confiabilidade absoluta.⁴⁵ Para examinar a diferença das médias, utilizou-se uma abordagem estatística progressiva com inferências baseadas em magnitude para significância prática.⁴⁶ Em comparação com o teste de hipótese

Tabela 1 – Parâmetros calculados pelo sistema Cheetah NICOM®

Parâmetro	Equação	unidade de medida
Volume sistólico (VS)	$DC/FC \times 1000$	ml/batimento
Índice do volume sistólico	VS/ASC	ml/m ² /batimento
Débito cardíaco (DC)	$FC \times VS/1000$	l/min
Índice cardíaco (IC)	DC/ASC	l/min/m ²
Pressão arterial média (PAM)	$(PAS + (2 \times PAD))/3$	mmHg
Resistência periférica total	$80 \times (PAM)/DC$	dines x seg/cm ⁵
Índice de Resistência Periférica Total	$80 \times (PAM)/IC$	dines x seg/cm ⁵ /m ²

FC: frequência cardíaca; ASC: área de superfície corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

nula tradicional, que é influenciado pelo tamanho da amostra, inferências baseadas em magnitude fundamentam a análise, a magnitude do efeito observado e determinam se o efeito é menor, similar ou maior que a menor diferença detectável (MDD).⁴⁶ Portanto, médias e intervalos de confiança (IC) de 90% foram computados primeiro. Em seguida, investigou-se a disposição das diferenças médias em relação às MDDs. Embora a MDD para a carga máxima foi calculada a partir do desvio padrão combinado multiplicado por 0,2, a MDD para todas as outras variáveis fisiológicas foi calculada a partir dos desvios padrão combinados multiplicados por 0,6, pois sabe-se que as variáveis fisiológicas mostram variabilidade espontânea claramente maior que medidas biomecânicas.⁴⁷ Por fim, as probabilidades para o teste 2 mostrando valores “verdadeiros” maiores, semelhantes ou menores que o teste 1 foram determinadas e descritas qualitativamente utilizando-se a seguinte escala probabilística: <1%, *mais improvável*; 1 a <5%, *muito improvável*; 5 a <25%, *improvável*; 25 a <75%, *possivelmente*; 75 a <95%, *provavelmente*; 95 a <99%, *muito provavelmente*, e $\geq 99\%$, *bem provável*. Nos casos em que as probabilidades de se ter valores maiores e menores foram $\geq 5\%$, as diferenças foram descritas como *pouco claras*. Caso contrário, as diferenças foram interpretadas de acordo com as probabilidades observadas. Para esclarecer o significado das diferenças, diferenças padronizadas rotuladas como tamanhos de efeito (TE) foram calculadas e interpretadas de acordo: 0,2 a <0,6, *pequeno*; 0,6 a <1,2, *moderado*; 1,2 a <2,0, *grande*; 2,0 a <4,0, *muito grande*; e $\geq 4,0$, *extremamente grande*. Para expressar a confiabilidade relativa, foram computados os CCI e IC 90%. Os coeficientes foram descritos da seguinte forma: <0,20, *muito baixo*; 0,20 a <0,50, *baixo*; 0,50 a <0,75, *moderado*; 0,75 a <0,90, *alto*; 0,90 a <0,99, *muito alto*; e $\geq 0,99$, *extremamente alto*. Para quantificar a confiabilidade absoluta, foram calculados os TE e IC 90%. A significância dos TE foi expressa por meio de padronização para a qual foi aplicada a escala acima para diferenças padronizadas.⁴⁷

As relações entre o TC e as medidas da estrutura e função cardíacas, assim como os parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar, foram investigadas por meio dos coeficientes de correlação de Pearson (r) que foram adequadamente interpretados: <0,1, *trivial*; 0,1 a <0,3, *pequeno*; 0,3 a <0,5, *moderado*; 0,5 a <0,7, *grande*; 0,7 a <0,9, *muito grande*; 0,9 a 1,0, *quase perfeito*.⁴⁷ Por fim, foram calculadas as variâncias comuns dos coeficientes de determinações (R^2). Desse modo, definiu-se um valor de corte de 50% para esclarecer se duas variáveis são dependentes ou independentes umas das outras.⁴⁸

Resultados

25 participantes concluíram os dois testes de esforço. 17 participantes (10 homens, 7 mulheres) foram incluídos. 8 participantes foram excluídos devido a erros de medição (outliers). Os dados antropométricos, ecocardiográficos e espiroergométricos dos participantes encontram-se na Tabela 2.

Confiabilidade

Os dados relativos ao viés sistemático encontram-se na Tabela 3. Os dados mostram as diferenças nas médias entre o

Tabela 2 – Características antropométricas, ecocardiográficas e de esforço máximo dos participantes (masculino: n = 10; feminino: n = 7)

Variável	Média \pm 90% IC
Idade (anos)	46 \pm 1
IMC (kg/m ²)	23,9 \pm 0,9
EIVd (mm)	9,6 \pm 0,5
VEdf (mm)	46,9 \pm 1,8
PPed (mm)	9,9 \pm 0,5
FEN (%)	26,9 \pm 2,0
FE (%)	66,0 \pm 2,2
E' (cm/s)	9,9 \pm 1,1
E/E'	8,5 \pm 1,3
Tlim (min:s)	19:42 \pm 4:39
Pmax (W)	187 \pm 23
VO _{2max} (ml/min/kg)	33 \pm 4
LAV (%VO _{2max})	60,7 \pm 4,0

IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; SIVd: diástole septal interventricular; VEdf: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; PPed: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; FEN: fração de encurtamento; FE: fração de ejeção; E': velocidade anular mitral máxima durante o enchimento precoce; E/E': razão entre a velocidade de influxo mitral inicial e a velocidade diastólica inicial anular mitral; Tlim: tempo até a exaustão; Pmax: carga máxima de trabalho; VO_{2max}: consumo máximo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.

teste 1 e o teste 2 para todos os parâmetros hemodinâmicos e cardiopulmonares medidos em repouso e durante condições submáximas e máximas de esforço. Para todos os parâmetros, havia diferenças *pouco claras* a *triviais muito prováveis* com TE *pequeno* a *moderado* (TE: 0,2-0,6).

A Tabela 4 resume a confiabilidade relativa e absoluta expressa por CCI e TE, respectivamente, para todos os parâmetros medidos. Os CCI variaram de moderado (CCI: 0,59) a *muito alto* (CCI: 0,98), ao passo que os TE variaram de *pequeno* (TE: 0,3) a *grande* (TE: 1,8). O TC demonstrou confiabilidade relativa e absoluta superior sob todas as condições de medição (CCI: 0,80-0,85; TE: 0,9-1,1) em comparação aos seus parâmetros subjacentes (CCI: 0,59-0,98; TE: 0,3-1,8).

Relações

A figura 1 mostra as relações entre as medidas ecocardiográficas da estrutura e função cardíacas, os parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar e o TC máximo. O TC máximo apresentou correlação *moderada* com VO_{2max} (Figura 1A: r = 0,68; $R^2 = 0,47$) e LAV (Figura 1B: r = 0,55; $R^2 = 0,31$), porém apenas apresentou *pequena* correlação a com espessura da parede ventricular esquerda (Figura 1E: r = 0,33; $R^2 = 0,11$), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (Figura 1F: r = 0,38; $R^2 = 0,14$) e sistólico (Figura 1C: r = -0,32; $R^2 = 0,11$), além de correlação *trivial* com a função diastólica (Figura 1D: r = 0,20; $R^2 = 0,04$).

Tabela 3 – Alterações nas médias das características hemodinâmicas e cardiorrespiratórias em repouso, submáximas e máximas

Variável	Teste 1 Média ± 90% IC	Teste 2 Média ± 90% IC	Viés Média ± 90% IC	MDD	Probabilidade (%) para Viés maior/ trivial/menor que MDD	TE ± 90% CI
Repouso						
TC (W)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,1	11,3/77,4/11,3 (pouco claro)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	5,61 ± 0,30	6,04 ± 0,31	+ 0,43 ± 0,19	0,47	43,6/56,4/0,0 (possivelmente trivial)	0,6 ± 0,3 (moderado)
VS (ml)	83 ± 6	87 ± 7	+4 ± 3	10	13,2/86,2/0,6 (provavelmente trivial)	0,3 ± 0,2 (pequeno)
FC (1/min)	71 ± 4	74 ± 5	+3 ± 2	7	15,1/84,4/0,5 (provavelmente trivial)	0,3 ± 0,2 (pequeno)
PAM (mmHg)	96 ± 4	92 ± 4	-4 ± 3	6	8,5/53/38,5 (pouco claro)	0,2 ± 0,2 (pequeno)
Submáximo						
TC (W)	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,4	-0,2 ± 0,3	0,7	9,1/89,9/1,0 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	13,95 ± 1,23	13,66 ± 1,04	-0,29 ± 1,07	1,77	1,6/92,5/5,9 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,5 (pequeno)
VS (ml)	100 ± 7	100 ± 8	-1 ± 6	12	2,9/94,2/2,9 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,4 (pequeno)
FC (1/min)	133 ± 10	131 ± 10	-3 ± 2	15	2,4/91,1/6,5 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,1 (pequeno)
PAM (mmHg)	115 ± 6	112 ± 6	-3 ± 1	9	0,8/90,7/8,5 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,1 (pequeno)
Máximo						
TC (W)	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,5	-0,2 ± 0,3	0,7	11,3/87,0/1,7 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	16,09 ± 1,31	15,51 ± 1,28	-0,58 ± 1,01	2,01	1,0/89,9/9,1 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,4 (pequeno)
VS (ml)	98 ± 9	95 ± 10	-3 ± 7	14	1,7/90,1/8,2 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,4 (pequeno)
FC (1/min)	164 ± 7	161 ± 7	-3 ± 3	11	1,0/89,9/9,1 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,2 (pequeno)
PAM (mmHg)	123 ± 6	122 ± 6	-1 ± 4	9	1,8/94,2/4,0 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,3 (pequeno)
P (W)	187 ± 23	190 ± 25	+3 ± 6	38	3,2/95,0/1,8 (muito provavelmente trivial)	0,1 ± 0,1 (pequeno)
VO ₂ (l/min)	2,40 ± 0,27	2,39 ± 0,29	-0,01 ± 0,07	0,43	3,1/93,2/3,7 (provavelmente trivial)	0,0 ± 0,1 (pequeno)

IC: intervalo de confiança; MDD: menor diferença detectável; TE: tamanho do efeito; TC: trabalho cardíaco; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; P: carga de trabalho; VO₂: consumo de oxigênio.

Discussão

Nossos principais achados foram: (1) não houve viés sistemático para todos os parâmetros medidos durante todas as condições, (2) todos os parâmetros hemodinâmicos medidos não invasivamente mostraram confiabilidade teste-reteste pequena a grande, ao passo que o TC_{máx} demonstrou confiabilidade superior aos seus parâmetros subjacentes e (3) O TC mostrou-se independente das medidas da estrutura e função cardíacas, bem como dos parâmetros tradicionais do esforço cardiopulmonar.

Nosso primeiro achado foi que não houve viés sistemático durante todas as condições do exame. Esses resultados estão de acordo com estudos posteriores que investigaram os parâmetros de esforço hemodinâmicos e cardiopulmonares.^{26,49} No geral, em nosso estudo, o viés sistemático devido à aprendizagem, motivação do indivíduo e efeitos fatigantes, bem como erros nos procedimentos de calibração, podem ser excluídos.^{45,50} Essa hipótese sustenta o desenho da nossa pesquisa.

O segundo grande achado foi que todos os parâmetros hemodinâmicos medidos não invasivamente mostraram uma confiabilidade teste-reteste aceitável durante os esforços submáximo, máximo e em repouso. Jones et al.,²⁶ mostraram, inicialmente, boa confiabilidade teste-reteste da BT em uma população sadia em repouso, bem como durante esforços submáximos e máximos. No entanto, a

confiabilidade teste-reteste aceitável foi impactada pelo fato de que, anteriormente, excluímos um número significativo de outliers (n=8) devido a erros de medição. Vale ressaltar, ainda, que a confiabilidade de nossas medidas de BT foi, até certo ponto, inferior em comparação a um estudo anterior no qual foi avaliada a confiabilidade de uma tecnologia comparável (impedância cardiográfica baseada na morfologia do sinal batimento por batimento) para avaliar a resposta hemodinâmica.²⁰ Uma possível explicação para as diferenças pode ser pelo fato de que investigamos a confiabilidade sob condições menos padronizadas, e outra explicação poderia estar relacionada a diferenças tecnológicas significativas.

No geral, quando se excluem os outliers, a BT pode ser considerada uma tecnologia apropriada para avaliar não apenas o estado hemodinâmico em um ambiente de pesquisa, mas também na prática cotidiana.

A tarefa central do coração é produzir CO suficiente e manter uma PAM adequada. Portanto, o desempenho cardíaco pode ser melhor explicado pelo TC, por considerar as capacidades de geração de fluxo e de geração pressão do coração.²⁹

Na insuficiência cardíaca crônica, a aplicação da medida hemodinâmica ao teste de esforço cardiopulmonar padrão pode ajudar a explicar o mecanismo subjacente de intolerância ao exercício com impacto na tomada de decisão

Tabela 4 – Confiabilidade relativa (CCI) e absoluta (ET) das características cardiorrespiratórias e hemodinâmicas de repouso, submáximas e máximas

Variável	Confiabilidade relativa		Confiabilidade absoluta (SI)	
	CCI ± 90% IC	ET ± 90% IC	ET ± 90% IC	ET ± 90% IC
Repouso				
TC (W)	0,80 ± 0,16 (alto)	0,1 ± 0,0		1,1 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,83 ± 0,14 (alto)	0,33 ± 0,11		1,0 ± 0,3 (moderado)
VS (ml)	0,92 ± 0,07 (muito alto)	5 ± 1		0,6 ± 0,2 (moderado)
FC (1/min)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	4 ± 1		0,7 ± 0,2 (moderado)
PAM (mmHg)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	6 ± 2		0,7 ± 0,2 (moderado)
Submáximo				
TC (W)	0,85 ± 0,13 (alto)	0,5 ± 0,1		0,9 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,59 ± 0,28 (moderado)	1,89 ± 0,60		1,8 ± 0,6 (grande)
VS (ml)	0,75 ± 0,19 (alto)	10 ± 3		1,2 ± 0,4 (grande)
FC (1/min)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	4 ± 1		0,4 ± 0,1 (pequeno)
PAM (mmHg)	0,98 ± 0,02 (muito alto)	2 ± 1		0,3 ± 0,1 (pequeno)
Máximo				
TC (W)	0,82 ± 0,15 (alto)	0,5 ± 0,2		1,0 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,73 ± 0,20 (moderado)	1,78 ± 0,57		1,3 ± 0,4 (grande)
VS (ml)	0,75 ± 0,19 (alto)	12 ± 4		1,2 ± 0,4 (grande)
FC (1/min)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	6 ± 2		0,7 ± 0,2 (moderado)
PAM (mmHg)	0,82 ± 0,15 (alto)	6 ± 2		1,0 ± 0,3 (moderado)
P (W)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	11,2 ± 3,6		0,4 ± 0,1 (pequeno)
VO ₂ (l/min)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	0,13 ± 0,04		0,4 ± 0,1 (pequeno)

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC: intervalo de confiança; ET: erro típico; TE: tamanho do efeito; CV: coeficiente de variação; TC: trabalho cardíaco; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; P: carga de trabalho; VO₂: consumo de oxigênio.

clínica,³¹ planejamento terapêutico e desempenho,³² bem como na estratificação de risco.⁵¹ Chomsky et al.,³¹ mostraram que a resposta do DC ao exercício é um forte preditor de mortalidade em candidatos a transplante cardíaco. Além disso, Lang et al.,³⁵ demonstraram o TC como o preditor mais potente e independente do desfecho de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, podendo aumentar o poder prognóstico do teste de esforço cardiopulmonar tradicional.

Na medicina esportiva, o monitoramento do estado do treinamento é essencial para orientar o processo de treinamento. O treinamento leva a mudanças estruturais e funcionais significativas do sistema cardiovascular.⁶ Em um estudo cruzado randomizado, Marshall et al.,³⁸ avaliaram o efeito do treinamento físico moderado sobre o desempenho cardíaco em adultos não atletas. Devido ao treinamento, o TC_{máx} aumentou 16%, enquanto o TC em repouso permaneceu inalterado. Em atletas altamente treinados, que praticam treino de resistência, Schlader et al.,³⁷ encontraram valores de TC_{máx} duplos em comparação com não atletas. Esses resultados foram confirmados por Klasnja et al.,³ em jogadores de futebol e basquete.

No nosso estudo, o TC_{máx} mostrou confiabilidade superior aos parâmetros individuais fisiológicos subjacentes. No entanto, deve-se notar que a confiabilidade do TC foi

potencialmente influenciada pela confiabilidade da PAM (que foi maior) e não pela confiabilidade do VS e DC (que foram menores). Assim, o TC medido pela BT parece ser viável devido ao seu caráter alternativo. No entanto, é importante mencionar que obtivemos uma média de todos os dados da BT medidos batimento a batimento, incluindo o TC, ao longo de 60 s, o que pode também ter melhorado artificialmente nossos resultados estatísticos. O motivo da utilização do nosso método de processamento de dados foi que o nosso objetivo era investigar o desempenho cardíaco global. Essa abordagem de processamento de dados é evidentemente inadequada quando se pretende avaliar alterações cardíacas transitórias durante o esforço, como a isquemia. Tendo em vista que a confiabilidade batimento a batimento das medidas baseadas em BT permanece desconhecida, recomendamos outras tecnologias baseadas em impedância, que oferecem análises confiáveis batimento a batimento dos parâmetros hemodinâmicos durante o exercício.²⁰

O terceiro achado principal foi que o TC foi considerado independente da estrutura e função cardíaca em repouso, bem como dos parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar. Klasnja et al.,³ demonstraram anteriormente uma correlação fraca entre os parâmetros de TC_{máx} e em repouso da morfologia e função ventriculares esquerdas.³ Também não encontramos

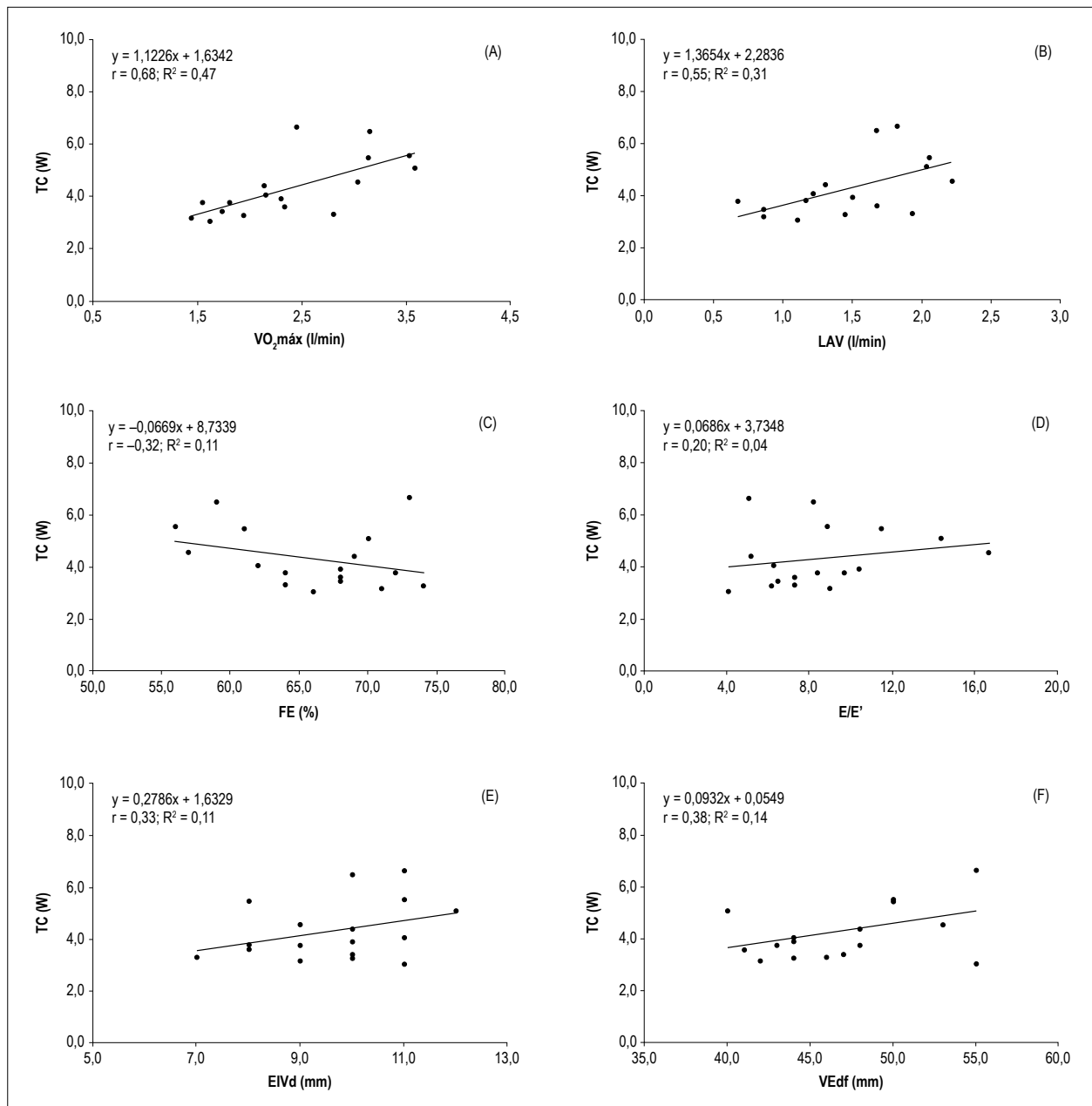


Figura 1 – Relações entre o TC e características cardiorrespiratórias e ecocardiográficas estabelecidas. TC: trabalho cardíaco; $VO_{2\text{máx}}$: consumo máximo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbico ventilatório; FE: fração de ejeção; E/E': razão entre a velocidade inicial de influxo mitral e a velocidade diastólica inicial do anel mitral; r: Coeficiente de correlação de Pearson; R^2 : coeficiente de determinação.

forte relação entre o $TC_{\text{máx}}$ e os achados ecocardiográficos em repouso. Nossos achados mostram mais uma vez que os parâmetros de repouso não podem ser usados para estimar o desempenho cardiovascular máximo.

Pela primeira vez, motivados por nossas estatísticas progressivas,⁴⁷ relatamos as MDDs de todos os parâmetros de BT investigados. Do ponto de vista prático, os limiares fornecidos podem ser usados como um arcabouço para avaliar adultos saudáveis, para determinar se as diferenças observadas nos parâmetros analisados devem ser interpretadas ou não na rotina médica diária. Além disso, é promissor

utilizar esses limiares como valores de corte para efeitos mínimos requeridos detectados por estudos longitudinais ou transversais usando as medidas de BT aqui investigadas, no futuro. Por exemplo, em adultos saudáveis, a MDD calculada do TC foi de 0,7 W, o que significa que diferenças longitudinais ou transversais só devem ser interpretadas quando esse valor de corte é excedido.

A principal limitação do nosso estudo é a alta taxa de abandono (n = 8). No entanto, para detectar outliers, eles foram definidos objetivamente como valores maiores que o desvio padrão combinado. Com base nessa abordagem

e nos adultos saudáveis recrutados, pode-se supor que os outliers detectados não apresentavam causa fisiológica. Ao contrário, é mais provável que os outliers identificados tenham uma causa técnica subjacente. Portanto, são necessárias melhorias adicionais na BT como, por exemplo, em relação à aplicação e à qualidade dos eletrodos. Conseqüentemente, erros técnicos devem ser executados por algoritmos próprios antes de se possibilitar decisões válidas. Quando reunidos esses aspectos, nossos achados indicam que a BT só pode ser considerada uma tecnologia confiável para medir parâmetros hemodinâmicos após a exclusão de outliers.

Conclusão

Em conclusão, nesta fase, nossos resultados impedem o uso clínico da BT em indivíduos saudáveis quando os outliers não são identificados, mesmo que um estudo anterior pareça demonstrar sua possível aplicação em um ambiente de pesquisa estritamente controlado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Coll MT, Dinh W; Obtenção de dados: Coll MT, Kiefer C, Dinh W; Análise e interpretação dos dados: Hoppe MW, Dinh W; Análise estatística: Hoppe MW; Obtenção de financiamento: Krahn T,

Mondritzki T, Dinh W; Redação do manuscrito: Coll MT, Hoppe MW, Boehme P, Dinh W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Coll MT, Boehme P, Krahn T, Kiefer C, Kramer F, Mondritzki T, Pirez P.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Bayer Pharma.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Christian Kiefer pela University Hospital Witten/Herdecke.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University of Witten/Herdecke sob o número de protocolo 131/2914. 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. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia*. 2008;63(2):172-81.
2. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Burkhoff D. Cardiac output and cardiopulmonary responses to exercise in heart failure: application of a new bio-reactance device. *J Card Fail*. 2007;13(8):629-36.
3. Klasnja AV, Jakovljevic DG, Barak OF, Popadic Gacesa JZ, Lukac DD, Grujic NG. Cardiac power output and its response to exercise in athletes and non-athletes. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(3):201-5.
4. Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):377-86.
5. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989;80(4):769-81.
6. Kovacs R, Baggish AL. Cardiovascular adaptation in athletes. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):46-52.
7. Rerych SK, Scholz PM, Sabiston DC, Jr., Jones RH. Effects of exercise training on left ventricular function in normal subjects: a longitudinal study by radionuclide angiography. *Am J Cardiol*. 1980;45(2):244-52.
8. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*. 1981;47(1):33-9.
9. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92(1):47-53.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
11. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med*. 2005 Feb;26 (Suppl 1):S49-55.
12. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM. Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(8):672-9.
13. Becklake MR, Frank H, Dagenais GR, Ostiguy GL, Guzman CA. Influence of age and sex on exercise cardiac output. *J Appl Physiol*. 1965;20(5):938-47.
14. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):429-35.
15. Nicoletti I, Ciccoira M, Zanolla L, Franceschini L, Brighetti G, Pilati M, et al. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure patients: relation to exercise capacity and therapeutic implications. *Congest Heart Fail*. 2003;9(3):148-54.
16. Lund-Johansen P. The dye dilution method for measurement of cardiac output. *Eur Heart J*. 1990 Dec;11(Suppl I):6-12.
17. Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, Humen DP, Teo KK. Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: Novel techniques and new advances. *Sports Med*. 1999;27(4):241-60.
18. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348(1):5-14.
19. Harvey S, Stevens K, Harrison D, Young D, Brampton W, McCabe C, et al. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2006;10(29):iii-iv, ix-xi, 1-133.

20. Gordon N, Abbiss CR, Maiorana AJ, Marstron KJ, Peiffer JJ. Intrarater reliability and agreement of the physioflow bioimpedance cardiography device during rest, moderate and high-intensive exercise. *Kinesiology*. 2018;50(1 Suppl 1):140-9.
21. Maurer MM, Burkhoff D, Maybaum S, Franco V, Vittorio TJ, Williams P, et al. A multicenter study of noninvasive cardiac output by bioreactance during symptom-limited exercise. *J Card Fail*. 2009;15(8):689-99.
22. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H583-9.
23. Jakovljevic DG, Moore S, Hallsworth K, Fattakhova G, Thoma C, Trenell MI. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance and bioreactance methods at rest and during exercise. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(2):63-8.
24. Marik PE, Levitov A, Young A, Andrews L. The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest*. 2013;143(2):364-70.
25. Elliott A, Hull JH, Nunan D, Jakovljevic DG, Brodie D, Ansley L. Application of bioreactance for cardiac output assessment during exercise in healthy individuals. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(5):945-51.
26. Jones TW, Houghton D, Cassidy S, MacGowan GA, Trenell MI, Jakovljevic DG. Bioreactance is a reliable method for estimating cardiac output at rest and during exercise. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):386-91.
27. Tan LB. Evaluation of cardiac dysfunction, cardiac reserve and inotropic response. *Postgrad Med J*. 1991;67(Suppl 1):S10-20.
28. Cotter G, Williams SC, Vered Z, Tan LB. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(3):215-22.
29. Tan LB. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Res*. 1987;21(8):615-22.
30. Cooke GA, Marshall P, al-Timman JK, Wright DJ, Riley R, Hainsworth R, et al. Physiological cardiac reserve: development of a non-invasive method and first estimates in man. *Heart*. 1998;79(3):289-94.
31. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN 3rd, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996;94(12):3176-83.
32. Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;94(7):1567-72.
33. Grodin JL, Mullens W, Dupont M, Wu Y, Taylor DO, Starling RC, et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):689-96.
34. Williams SC, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, et al. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1496-503.
35. Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK, Mancini DM. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):33-8.
36. Bromley PD, Hodges LD, Brodie DA. Physiological range of peak cardiac power output in healthy adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):240-6.
37. Schlader ZJ, Mundel T, Barnes MJ, Hodges LD. Peak cardiac power output in healthy, trained men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(6):480-4.
38. Marshall P, Al-Timman J, Riley R, Wright J, Williams S, Hainsworth R, et al. Randomized controlled trial of home-based exercise training to evaluate cardiac functional gains. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):477-83.
39. Evangelista A, Gaudio C, De Castro S, Faletta F, Nesser HJ, Kuvín JT, et al. Three-dimensional echocardiography--state-of-the-art. *Indian Heart J*. 2008;60(3 Suppl C):C3-9.
40. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
41. Hoppe MW, Sperlich B, Baumgart C, Janssen M, Freiwald J. Reliability of selected parameters of cycling ergospirometry from the powercube-ergo respiratory gas analyser. *Sportverletz Sportschaden*. 2015;29(3):173-9.
42. Raval NY, Squara P, Cleman M, Yalamanchili K, Winklmaier M, Burkhoff D. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique. *J Clin Monit Comput*. 2008;22(2):113-9.
43. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):340-8.
44. Vickery WM, Dascombe BJ, Baker JD, Higham DG, Spratford WA, Duffield R. Accuracy and reliability of GPS devices for measurement of sports-specific movement patterns related to cricket, tennis, and field-based team sports. *J Strength Cond Res*. 2014;28(6):1697-705.
45. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*. 2000;30(1):1-15.
46. Batterham AM, Hopkins WG. Making meaningful inferences about magnitudes. *Int J Sports Physiol Perform*. 2006;1(1):50-7.
47. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3-13.
48. Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Research methods in physical activity. Champaign: Human Kinetics; 2005.
49. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1191-4.
50. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med*. 1998;26(4):217-38.
51. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, Nodari S, Gualeni A, Raccagni D, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4):943-50.



Débito Cardíaco Contínuo Não Invasivo: Mito ou Realidade

Continuous Non-Invasive Cardiac Output: Myth or Reality

João Manoel Rossi Neto 

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

Grupo Fleury, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Confiabilidade Teste-Reteste de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina

O débito cardíaco (DC) é um parâmetro importante da função do sistema cardiovascular. Alterações na função cardíaca são comumente encontradas como resposta ao treinamento físico e intervenções farmacológicas.¹ Infelizmente os métodos para avaliar o DC são invasivos, levando a complicações bem conhecidas e considerados inconvenientes para a prática do dia a dia.² Por este motivo, a procura por novos métodos não invasivos que possam detectar com precisão o DC tanto em repouso como no exercício ou como resposta a uma intervenção clínica tornou-se um desejo nos meios acadêmicos e não acadêmicos. O método ideal para medir o DC em repouso e durante o exercício deve ser não invasivo, seguro, reproduzível e barato.³

O teste de exercício cardiopulmonar (TCP) é recomendado na avaliação da aptidão cardiorrespiratória e da tolerância ao exercício em atletas, população geral e pacientes.⁴ Resumidamente, o DC e volume sistólico podem ser estimados durante o TCP pelo VO_2 medido.⁵ Em 2001, Williams et al.,⁶ foram os primeiros a integrar o TCP com medidas não invasivas de DC usando respiração repetida (RR) de dióxido de carbono, mas a técnica foi rapidamente abandonada devido à sua dificuldade e imprecisão. Outro método não invasivo é a bioimpedância elétrica torácica (BET), descrita pela primeira vez em 1966 por Kubicek et al.,⁷ que mede a resistência torácica como resultado de mudanças na velocidade do sangue durante o ciclo cardíaco e usa um algoritmo para calcular o DC.

Outra técnica mais promissora baseia-se na biorreatância torácica (BT) (dispositivo NICOM; Cheetah Medical Inc., Wilmington, DE), que analisa as variações da tensão batimento a batimento após a aplicação de uma corrente de alta frequência transtorácica. Este dispositivo registra a fase da corrente elétrica no peito. O volume sistólico é diretamente proporcional ao deslocamento de fase.⁸ Apesar de alguns estudos controversos, essa técnica parecia ser mais confiável.⁹⁻¹⁰ Vale ressaltar que a medida do DC é simples de executar e não requer cooperação do paciente, tanto em repouso quanto no pico do exercício.

Palavras-chave

Débito Cardíaco; Intervenções Farmacológicas; Impedância Elétrica; Exercício Respiratório.

Correspondência: João Manoel Rossi Neto •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dante Pazzanese, 500 - Prédio dos Ambulatórios - Setor de Transplante de Coração. CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: jmrossi@sti.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190163

Deve-se notar que condições, como derrame pleural significativo, impactam negativamente na acurácia deste método.¹¹

Em uma metanálise, os erros percentuais para os dispositivos de monitoramento de DC foram de 42% para BET e BT, 40% para RR de dióxido de carbono e 62% para métodos de análise de onda de pulso.¹² Na metanálise mais recente avaliando pacientes adultos e pediátricos em várias situações clínicas (a maioria em ambiente hospitalar) mostrou que a acurácia da BET apresentou alta heterogeneidade entre os estudos e que o erro percentual médio agrupado em todos os subgrupos estava acima dos 30% aceitáveis. Portanto, a BET não poderia substituir a termodiluição e a ecocardiografia transtorácica para a medição de valores absolutos de DC.¹³

Okwose et al.,¹⁴ mostraram que os métodos de RR de gás inerte e BT tiveram níveis aceitáveis de concordância para estimar o DC em graus mais altos de demanda metabólica durante um TCP. No entanto, eles concluíram que não poderiam ser usados de forma intercambiável devido à grande disparidade nos resultados de repouso e nos exercícios de baixa a moderada intensidade. Ao contrário deste estudo, Torto et al.,¹⁵ mostraram que a cardio-impedância poderia ser menos ideal para intensidades supra máximas de exercício.

Nesta edição, Coll et al.,¹⁶ avaliaram a confiabilidade teste-reteste do DC e trabalho cardíaco durante TCP, pela BT em adultos saudáveis sob condições clínicas de rotina em ambiente não controlado. Eles concluíram que pelos achados, existe o impedimento do uso clínico da BT em indivíduos saudáveis enquanto os erros de medição (*outliers*) não forem identificados (32% da amostra inicial). Ou seja, em condições clínicas de rotina quase um terço dos pacientes apresentaram erros de medição, e segundo os autores, estes *outliers* foram devidos provavelmente por uma causa técnica subjacente, sendo necessário melhorias adicionais na BT como, por exemplo, em relação à aplicação e à qualidade dos eletrodos. Este estudo contestou os resultados do estudo de Jones et al.,¹¹ que havia demonstrado que a BT poderia ser viável em condições de controle rigoroso e em ambiente de pesquisa.

Os resultados dos estudos publicados até o momento, mostraram que mesmo em situações de uso hospitalar e de ambiente controlado (anestesia, terapia intensiva e mesmo ambulatorial) em que os pacientes estavam em repouso, a monitorização não invasiva do DC encontrou grande variabilidade entre os métodos não invasivos e muitas vezes apresentaram erros inaceitáveis em relação aos procedimentos considerados padrão ouro, como a termodiluição. Em um cenário de exercícios e não controlado, tanto para o diagnóstico de doenças como para aprimoramento do condicionamento de atletas, os

métodos não invasivos para monitoramento do DC parecem ser mais um mito do que realidade nos dias atuais quando comparados aos métodos padrões para o cálculo do DC.

É preciso continuar a busca para determinação do DC por métodos não invasivos no repouso e no

exercício. Nossa esperança é que em um futuro próximo e com o progresso no desenvolvimento tecnológico, o monitoramento do DC não invasivo possa ser usado em ambientes controlados e não controlados, além do cenário perioperatório atual.

Referências

1. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992;85(6):2119–31.
2. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoefl A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*. 2011;15(4):R197.
3. Vignati C, Cattadori G. Measuring Cardiac Output during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Suppl1):S48–52.
4. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191–225.
5. Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol*. 1997;82(3):908–12.
6. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, et al. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1496–503.
7. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med*. 1966;37(12):1208–12.
8. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H583–589.
9. Raval NY, Squara P, Cleman M, Yalamanchili K, Winklmaier M, Burkhoff D. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioimpedance technique. *J Clin Monit Comput*. 2008;22(2):113–9.
10. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;42(1):125–33.
11. Jones TW, Houghton D, Cassidy S, MacGowan GA, Trenell MI, Jakovljevic DG. Bioimpedance is a reliable method for estimating cardiac output at rest and during exercise. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):386–91.
12. Joosten A, Desebbe O, Suehiro K, Murphy LS-L, Essiet M, Alexander B, et al. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring devices in perioperative medicine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):298–310.
13. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2019 Jun 7 [Epub ahead of print]
14. Okwose NC, Chowdhury S, Houghton D, Trenell MI, Eggett C, Bates M, et al. Comparison of cardiac output estimates by bioimpedance and inert gas rebreathing methods during cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(3):483–90.
15. del Torto A, Skattebo Ø, Hallén J, Capelli C. Cardiac output with modified cardio-impedance against inert gas rebreathing during sub-maximal and maximal cycling exercise in healthy and fit subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(1):163–70.
16. Cool MT. Confiabilidade Teste-Reteste de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2):231–239.



Risco Cardiovascular em Pacientes Psoriásicos: Avaliação de Parâmetros Clínicos, Funcionais e Morfológicos

Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters

Angélica Navarro de Oliveira,^{1b} Marcela M. Simões, Ricardo Simões, Marcus Vinicius Bolivar Malachias,^{1b} Bruno Almeida Rezende^{1b}

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Instituto de Pós-Graduação, Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A psoríase correlaciona-se a distúrbios metabólicos, aterosclerose precoce e aumento do risco cardiovascular.

Objetivos: Avaliar marcadores de doença cardiovascular na população psoriásica.

Métodos: Estudo observacional transversal, envolvendo 11 participantes psoriásicos e 33 controles. Foram avaliados parâmetros antropométricos, laboratoriais, hemodinâmicos e de imagem. A rigidez arterial foi avaliada por oscilometria da artéria braquial. A espessura médio-intimal (EMI) e a função diastólica do ventrículo esquerdo foram avaliadas por meio da ecografia e ecocardiografia Doppler. As comparações de variáveis numéricas entre grupos foram realizadas por teste t-Student e Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, adotando-se o nível de significância de 5%.

Resultados: Os pacientes psoriásicos apresentaram aumento de VOP ($9,1 \pm 1,8$ e 8 ± 2 m/s, $p = 0,033$), EMI da artéria carótida comum esquerda ($p = 0,018$) e maior proporção de percentil > 75 pela tabela ELSA (54,5 e 18,2%, $p = 0,045$) e quando comparados aos controles. Pacientes psoriásicos também mostraram aumento nos seguintes parâmetros em relação ao grupo controle, respectivamente: pressão arterial sistólica periférica/central ($137,1 \pm 13,2$ e $122,3 \pm 11,6$ mmHg, $p = 0,004$)/ (127 ± 13 e $112,5 \pm 10,4$ mmHg, $p = 0,005$), pressão arterial diastólica periférica/central ($89,9 \pm 8,9$ e $82,2 \pm 8$ mmHg, $p = 0,022$) / ($91 \pm 9,3$ e $82,2 \pm 8,3$ mmHg, $p = 0,014$), colesterol total ($252 \pm 43,5$ e $198 \pm 39,8$ mg/dL, $p < 0,001$), colesterol LDL (167 ± 24 e $118 \pm 40,8$ mg/dL, $p < 0,001$) e proteína C reativa ($7,6 \pm 35,4$ e $1 \pm 1,2$ mg/L, $p < 0,001$).

Conclusão: Pacientes psoriásicos apresentam elevações de VOP e EMI, além de maiores pressões arteriais periféricas e centrais, níveis séricos de colesterol e de proteína C reativa, denotando maior risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):242-249)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Psoríase; Rigidez Vascular; Hipertensão; Hipercolesterolemia; Oscilometria/métodos; Artéria Braquial.

Abstract

Background: Psoriasis correlates with metabolic disorders, early atherosclerosis and increased cardiovascular risk.

Objectives: To assess markers of cardiovascular disease in psoriatic patients.

Methods: Cross-sectional, observational study involving 11 psoriatic participants and 33 controls. Anthropometric, biochemical, hemodynamic and imaging parameters were evaluated. Arterial stiffness was assessed by oscillometric measurement of the brachial artery. Intima-media thickness (IMT) and left ventricular diastolic function were assessed by Doppler echography and echocardiography. Between-group comparisons of numerical variables were performed by the Student's t-test or Wilcoxon Mann-Whitney test for independent samples. Significance level was set at 5%.

Results: Psoriatic patients showed increased pulse wave velocity (PWV) (9.1 ± 1.8 vs 8.0 ± 2 m/s, $p = 0.033$), IMT of the left common carotid artery ($p = 0.018$) and a higher percentage of patients above the 75th percentile according to the ELSA table when compared with controls (54.5 vs 18.2%, $p = 0.045$). Psoriatic patients also showed an increase in peripheral/central systolic blood pressure (137.1 ± 13.2 vs 122.3 ± 11.6 mmHg, $p = 0.004$)/(127 ± 13 vs 112.5 ± 10.4 mmHg, $p = 0.005$), peripheral/central diastolic blood pressure (89.9 ± 8.9 vs 82.2 ± 8 , $p = 0.022$)/(91 ± 9.3 vs 82.2 ± 8.3 , $p = 0.014$), total cholesterol (252 ± 43.5 vs 198 ± 39.8 mg/dL, $p < 0.001$), LDL cholesterol (167 ± 24 vs 118 ± 40.8 mg/dL, $p < 0.001$) and C-reactive protein (7.6 ± 35.4 vs 1 ± 1.2 mg/L $p < 0.001$) compared with controls.

Conclusion: Psoriasis patients show increased PWV, IMT, peripheral and central blood pressures, and serum cholesterol and C-reactive protein levels, denoting a higher cardiovascular risk. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):242-249)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Psoriasis; Arterial Stiffness; Hypertension; Hypercholesterolemia; Oscillometry/methods; Brachial Artery.

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

Correspondência: Angélica Navarro Navarro de Oliveira •

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Instituto de Pós-Graduação - Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil

Email: angelicanavarro@terra.com.br

Artigo recebido em 17/06/2018, revisado em 27/10/2018, aceito em 21/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190123

Introdução

A psoríase é uma doença crônica inflamatória imunomediada e recidivante que afeta a pele e articulações, acometendo 2 a 4% da população adulta mundial.^{1,2} A psoríase vulgar é a variação mais comum e incorre em cerca de 85% a 90% dos pacientes psoriásicos. Fenotipicamente é caracterizada por placas cutâneas secas, vermelhas, com escamas branco-prateadas e bem definidas, principalmente em cotovelos, joelho, couro cabeludo e região lombar.³ As causas da psoríase são multifatoriais, com numerosos componentes chaves, incluindo susceptibilidade genética e gatilhos do meio ambiente, em combinação com ruptura da barreira cutânea e imunodisfunção.^{3,4}

A psoríase, assim como outras doenças auto-imunes, está associada a alterações sistêmicas já bem documentadas, como disfunções articulares, endócrinas e do sistema cardiovascular.⁵⁻⁸ A aterosclerose é um dos mecanismos mais frequentes das doenças cardiovasculares (DCV) e considerada uma doença inflamatória crônica dos vasos sanguíneos. Sabe-se que a incidência de aterosclerose está aumentada na psoríase e parece estar diretamente associada à gravidade do acometimento cutâneo observado nesta doença.⁶ Além disso, estudos epidemiológicos prévios demonstram a alta prevalência de fatores de risco cardiovascular nos psoriásicos, incluindo síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus*, resistência à insulina e dislipidemia.^{6,7,9-11}

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo fundamental a identificação e a correção de seus fatores de risco.¹²⁻¹⁴ Existem diversos marcadores clínicos e subclínicos de detecção precoce do risco cardiovascular, incluindo achados de exame físico, avaliação por testes metabólicos, métodos funcionais e de imagem.¹⁵

Considerando a estreita relação entre a psoríase e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, este trabalho propôs investigar alterações cardiovasculares subclínicas, mediante a avaliação da rigidez arterial (RA), da medida da espessura médio-intimal da artéria carótida comum (EMI) e alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE), além de parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes psoriásicos de estágios moderado e grave. A identificação destas alterações pode contribuir para que medidas preventivas e terapêuticas precoces possam ser instituídas neste perfil de paciente.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, analítico, realizado entre Maio de 2016 e Março de 2018.

Participantes

Para o grupo de pacientes psoriásicos (GP) foram recrutados 11 voluntários do sexo masculino, sem evidência de DCV conhecida ou aparente, com idade entre 40 e 65 anos, classificados pelo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) >7¹⁶ de forma consecutiva, durante atendimento médico

em um centro de especialidades médicas público em Belo Horizonte, MG. Todos os 11 pacientes recrutados no grupo GP, contudo, apresentavam PASI > 10, demonstrando significativo acometimento cutâneo pela doença. Para o grupo controle (GC) foram selecionados 33 voluntários do sexo masculino saudáveis e sem evidências de DCV diagnosticada ou aparente, não acometidos por psoríase, pareados por idade, oriundos do mesmo centro de especialidades e também de uma clínica particular da mesma cidade. O recrutamento do GC se deu por meio de convite durante avaliação dermatológica para outras doenças que não a psoríase. O número de indivíduos recrutados foi obtido a partir de cálculo amostral específico proposto por Siqueira et al.¹⁷ Na ocasião do cálculo do tamanho da amostra foi feita a suposição de que as variâncias das medidas de RA dos participantes do GP e do GC são iguais. Além disso, considerou-se uma razão de 3 controles para 1 caso, devido à baixa prevalência de psoríase grave.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: acometimento por doença crônica que requeira uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou corticoterapia sistêmica, acometimento por neoplasias em tratamento ou com menos de 5 anos de diagnóstico, insuficiência renal crônica grave (ritmo de filtração glomerular < 30 ml/min), insuficiência hepática ou diagnóstico prévio de doenças coronarianas, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram excluídos do estudo os pacientes psoriásicos que apresentaram PASI < 7 (na avaliação dos participantes do GP).

Métodos

Todos os pacientes foram avaliados por médico cardiologista e foram investigadas condições como tabagismo (considerados fumantes os pacientes que relataram fumar pelo menos 1 cigarro ao dia nos últimos 12 meses),¹⁸ etilismo (ingestão de 15 doses/semana nos últimos 12 meses – 1 dose equivale a uma lata de cerveja),¹⁹ hipertensão arterial (de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016),¹² dislipidemia (de acordo com a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017),¹⁴ *diabetes mellitus* (de acordo com diretriz da American Diabetes Association – 2018)²⁰ e uso de medicamentos e fatores que pudessem estar relacionados aos critérios de exclusão do estudo.

Também se submeteram à verificação de peso, altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC), área de superfície corporal (ASC), medidas da cintura, do quadril e relação cintura/quadril (RCQ). Foram utilizados equipamentos calibrados e certificados por IMETRO/ANVISA.

Foram obtidas amostras para exames laboratoriais e dosagem de Proteína C Reativa (PCR), colesterol LDL, colesterol HDL e colesterol total (CT).

Os pacientes pertencentes ao GP foram classificados segundo o PASI, índice elaborado por Fredriksson e Pettersen em 1978,²¹ para a avaliação da extensão das placas. Essa metodologia foi adotada por ser a ferramenta de escolha na classificação da gravidade da doença,¹⁶ tendo sido realizada por um dermatologista. A análise da extensão e intensidade do acometimento é feita em quatro regiões anatômicas: cabeça, tronco, membros inferiores e membros superiores.

As mensurações das pressões arteriais periférica (braquial,) central e dos parâmetros de avaliação da RA foram adquiridos de forma não invasiva pelo equipamento *Mobil-O-Graph NG* (IEM, Stolberg, Alemanha), com algoritmo ARC Solver (the *ARC Solver method, Austrian Institute of Technology*) embutido. Este dispositivo é um monitor oscilométrico de pressão braquial ambulatorial de 24 horas, aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América e *Enne Conforme* da Europa. Sua unidade de detecção de pressão arterial e RA é validada de acordo com as recomendações da *British Hypertension Society* e recentemente pelo *American Heart Association Council on Hypertension*.²²⁻²⁴ Após a medida do perímetro do membro e escolha do manguito adequado, o aparelho foi posicionado de maneira semelhante aos procedimentos definidos por diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹² Foram executadas três medições consecutivas de maneira automatizada e os resultados foram expressos como a média entre as medições obtidas. A estimativa da RA foi feita por meio das variáveis velocidades de onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Alx) ajustado para a frequência cardíaca (FC) de 75 batimentos por minuto (Alx@75). O equipamento também forneceu as medidas de frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e pressão de pulso (PP), periféricas e centrais.

A análise da EMI foi obtida após estudo completo pelo duplex scan de artérias carótidas, por meio do modo bidimensional, com um transdutor linear de 10-MHZ Vivid S6 (GE healthcare, Telaviv, Israel), de acordo com as recomendações do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.²⁵ A seguir foi obtido a medida a um centímetro distal da artéria carótida comum, de forma semi-automática, na parede posterior do vaso. Considerou-se a EMI média, não incluindo as placas, para a determinação do percentil da medida da EMI. Uma vez obtidos os valores médios da EMI de cada lado, foram comparados com a tabela sugerida, para a obtenção do percentil equivalente. O maior percentil deve ser considerado aquele no qual se encontra o indivíduo estudado, de acordo com a faixa etária. No presente estudo, utilizamos a tabela do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil),²⁶ que avalia as doenças crônicas na população brasileira, na faixa etária entre 40 e 65 anos, de etnia branca, mulata ou negra e comparada também com a tabela do estudo *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA).²⁷ Foram consideradas como tendo aumento significativo as medidas acima do percentil 75.

Um exame ecocardiográfico bidimensional completo associado com estudo Doppler e Doppler tecidual foi realizado, de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).²⁸ Analisamos as imagens de três ciclos cardíacos associadas ao eletrocardiograma (ECG). Foram analisadas as medidas das dimensões do ventrículo esquerdo (VE), volume atrial esquerdo (AE), espessura parietal, massa ventricular esquerda indexada, fração de ejeção do VE e as imagens ao Color Doppler de todas as valvas. A análise da função diastólica do ventrículo esquerdo (FDVE) foi realizada de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*, de 2016, pelo estudo Doppler.²⁹ Foram obtidos os parâmetros

de pico de velocidade da onda de enchimento precoce do VE (onda E), o pico de velocidade da onda de enchimento atrial (onda A), a relação E/A, o tempo de desaceleração da onda E (DT) e a medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV). As velocidades do Doppler tecidual foram obtidas medial e lateralmente ao anel mitral, no corte de 4 câmaras para a medida do pico da velocidade diastólica inicial (e'). Foram adotados os critérios recomendados pela ASE, atualizados em 2016,²⁹ tanto para a realização destas técnicas, quanto no tocante à classificação correspondente: função diastólica normal, disfunção diastólica em grau I (relaxamento anormal do VE), grau II (padrão pseudonormal) e grau III (padrão restritivo). A disfunção subclínica (ou seja, assintomática ou não evidente) foi diagnosticada por meio das disfunções sistólica e/ou diastólica do VE.

Não foi possível a realização do cegamento do ecocardiografista para a psoríase, pois a manifestação cutânea da doença é clinicamente evidente.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais. As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, e foram apresentadas como média \pm desvio-padrão (DP), em caso de normalidade, ou como mediana \pm distância interquartílica ([DI] diferença entre o terceiro e o primeiro quartis), caso contrário. Na avaliação da associação entre variáveis categóricas foi empregado o teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de independência. A comparação de variáveis numéricas entre grupos foi realizada via teste t-Student ou Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, em caso de atendimento ou não à normalidade. A análise foi desenvolvida no programa R versão 3.3.2 e foi adotado nível de significância de 5%.

Para atender ao objetivo do estudo estimamos a diferença média das medidas de RA entre o GP e o GC. O cálculo do tamanho da amostra foi então realizado para se verificar o teste da diferença entre duas médias. Na ocasião do cálculo do tamanho da amostra foi feita a suposição de que as variâncias das medidas de RA dos psoriásicos e do grupo controle seriam iguais. Além disso, utilizou-se uma razão de 3 controles para 1 psoriásico, devido à dificuldade de identificação de pacientes em estágio moderado e grave (PASI \geq 7) sem uso de corticoterapia, considerando-se nível de significância de $\alpha = 5\%$ e poder de $1 - \beta = 80\%$.

Resultados

A amostra do estudo foi composta por 44 indivíduos, sendo 33 do GC e 11 do GP. A mediana da idade foi $60,5 \pm 11,3$ anos e 59,1% eram da raça branca. Os valores médios para ASC, IMC e relação cintura/quadril foram $1,93 \pm 0,20$ m², $28,1 \pm 5,2$ kg/m² e $0,96 \pm 0,06$, respectivamente. Não houve diferença entre as idades para GC e GP (Tabela 1).

Quanto ao estilo de vida e comorbidades, 29,5% eram etilistas, 29,5% tabagistas, 40,9% eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, 20,5% de diabetes melito e 29,5% de dislipidemia. Os grupos de análise não diferiram

Tabela 1 – Dados antropométricos, estilo de vida, comorbidades e exames laboratoriais dos pacientes da amostra

Variáveis	Grupo Controle (n = 33)	Grupo Psoriásico (n = 11)	Valor de p
Idade (anos)	60 ± 9	64 ± 12,5	0,391*
Raça			0,479†
Branca	21 (63,6%)	5 (45,5%)	
Parda/Negra	12 (36,4%)	6 (54,5%)	
ASC (m ²)	1,92 ± 0,20	1,94 ± 0,23	0,835‡
Peso (kg)	79,8 ± 15,1	84,7 ± 21,6	0,494‡
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 4,7	30,9 ± 5,9	0,079‡
Relação cintura/quadril	0,96 ± 0,06	0,97 ± 0,05	0,576‡
Hábitos			
Tabagismo	7 (21,2%)	6 (54,5%)	0,086†
Etilismo	10 (30,3%)	3 (27,3%)	1,000§
Comorbidades			
Hipertensão	11 (33,3%)	7 (63,6%)	0,093§
Dislipidemia	10 (30,3%)	3 (27,3%)	1,000§
Diabetes mellitus	6 (18,2%)	3 (27,3%)	0,669§
Exames laboratoriais			
Colesterol total (mg/dL)	198 ± 39,8	252 ± 43,5	< 0,001*
Colesterol HDL (mg/dL)	46 ± 13,5	38 ± 16,5	0,283*
Colesterol LDL (mg/dL)	118 ± 40,8	167 ± 24	< 0,001*
Proteína C Reativa (mg/L)	1 ± 1,2	7,6 ± 35,4	< 0,001*

Os p-valores referem-se aos testes *Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes (dados como mediana ± DI), †qui-quadrado de independência, ‡t-Student para amostras independentes (dados como média ± DP) e §teste exato de Fisher. IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal.

em relação à presença de comorbidades. Na avaliação dos exames laboratoriais, o GP apresentou maiores níveis de colesterol total, colesterol LDL e proteína C reativa (todos com $p < 0,001$) (Tabela 1).

Os medicamentos de uso sistêmico mais utilizados pelos pacientes deste estudo foram bloqueadores dos receptores de angiotensina (29,5%), estatinas (22,7%) e diuréticos (18,2%), não havendo diferenças significativas para o uso destes medicamentos entre os grupos (dados não mostrados). Para o tratamento da psoríase, 2 pacientes (18%) do GP utilizavam metotrexato. Apenas 1 paciente pertencente ao GP (9%) utilizava corticoide tópico regularmente para controle das lesões cutâneas, no momento da realização do estudo.

Os pacientes do GP apresentaram aumento de VOP ($9,1 \pm 1,8$ e 8 ± 2 m/s, $p = 0,033$), EMI da artéria carótida comum esquerda ($p = 0,018$) e maior proporção de percentil acima de 75 pela tabela ELSA (54,5 e 18,2%, $p = 0,045$) e) quando comparados ao GC.

O GP também apresentou aumento de PAS periférica ($137,1 \pm 13,2$ e $122,3 \pm 11,6$ mmHg, $p = 0,004$), PAS central (127 ± 13 e $112,5 \pm 10,4$ mmHg, $p = 0,005$), PAD periférica ($89,9 \pm 8,9$ e $82,2 \pm 8$ mmHg, $p = 0,022$), PAD central ($91 \pm 9,3$ e $82,2 \pm 8,3$ mmHg, $p = 0,014$), colesterol total ($252 \pm 43,5$ e $198 \pm 39,8$ mg/dL, $p < 0,001$), colesterol LDL (167 ± 24 e $118 \pm 40,8$ mg/dL, $p < 0,001$) e PCR ($7,6 \pm 35,4$ e $1 \pm 1,2$ mg/L, $p < 0,001$).

Os grupos não diferiram em relação aos valores do $Alx@75$ (Tabela 2).

Discussão

A psoríase tem sido considerada como uma condição inflamatória auto-imune com repercussões importantes em outros sistemas.^{5,6,8} Há evidências de maior incidência de obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e maior ocorrência de DCV - como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, entre psoriásicos.^{30,31} Desta forma, as manifestações cutâneas parecem ser apenas um dos fatores associados a esta doença complexa. Especula-se que a grande quantidade de mediadores inflamatórios circulantes nos pacientes psoriásicos, além da PCR, como TNF α , IL-6 possam ter relação com a resposta inflamatória relacionada ao remodelamento vascular, que possivelmente estaria associado às alterações cardiovasculares observadas.^{31,32}

No presente estudo, foram selecionados pacientes psoriásicos com PASI > 7, ou seja, em grau moderado e grave da doença. O alto valor de PCR observado nestes pacientes, quando comparado ao grupo controle, sugere intensa resposta inflamatória que, associada aos mais altos níveis de pressão arterial e colesterol LDL, poderia contribuir para o remodelamento arterial e justificar as alterações hemodinâmicas e estruturais encontradas.^{7,10}

Tabela 2 – Parâmetros avaliados por ultrassonografia e por oscilometria da artéria braquial

Parâmetros	Grupo Controle (n = 33)	Grupo Psoriásico (n = 11)	Valor de p
TRIV (ms)	94 ± 15	104 ± 12	0,106*
TD (ms)	180 ± 43	190 ± 36,5	0,322*
E/A	0,86 ± 0,47	0,88 ± 0,18	0,456*
E/e' lateral	5,96 ± 1,42	5,90 ± 2,28	0,937 [†]
E/e' septal	6,92 ± 1,82	7,17 ± 3,14	0,616*
Volume AE (ml/m ²)	18,41 ± 4,55	17,50 ± 5,48	0,626 [‡]
VSFVE (ml)	34 ± 9	38 ± 8	0,086*
VDFVE (ml)	106 ± 26	113 ± 17	0,606*
FEVE (%)	68 ± 3	68 ± 3	0,763*
EMI D (mm)	0,60 ± 0,12	0,62 ± 0,16	0,481*
EMI E (mm)	0,61 ± 0,14	0,72 ± 0,21	0,018*
Percentil > 75 MESA	6 (18,2%)	3 (27,3%)	0,669 [§]
Percentil > 75 ELSA	6 (18,2%)	6 (54,5%)	0,045 [§]
PLACAS	9 (27,3%)	5 (45,5%)	0,287 [§]
PAS periférica (mmHg)	122,3 ± 11,6	137,1 ± 13,2	0,004 [‡]
PAD periférica (mmHg)	82,2 ± 8	89,9 ± 8,9	0,022 [‡]
PAM (mmHg)	99,2 ± 11,5	108,3 ± 16	0,105 [‡]
PP (mmHg)	39,8 ± 6	47,3 ± 11,4	0,058 [‡]
Frequência cardíaca (bpm)	70 ± 14	72 ± 11	0,989*
PAS central (mmHg)	112,5 ± 10,4	127 ± 13	0,005 [‡]
PAD central (mmHg)	82,2 ± 8,3	91 ± 9,3	0,014 [‡]
PP central (mmHg)	29,3 ± 7	36 ± 8,8	0,020*
Alx @75(l/min/m ²)	17,64 ± 10,84	19,15 ± 10	0,675 [‡]
VOP (m/s)	8 ± 2	9,1 ± 1,8	0,033*

Os p-valores referem-se aos seguintes testes: *Wilcoxon Mann-Whitney (dados como mediana ± DI), [†]t-Student (dados como média ± DP) para amostras independentes e [§]teste de Fisher. Onda E: enchimento rápido do ventrículo esquerdo. Onda A: contração atrial. e': pico da velocidade diastólica inicial ao Doppler tecidual. VE: ventrículo esquerdo. TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo, TD: tempo de desaceleração do ventrículo esquerdo, E/A: relação entre as ondas E e A do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo, E/e': relação entre as ondas E e e'. AE: átrio esquerdo. VSFVE: volume sistólico final do VE. VDFVE: volume diastólico final do VE. FEVE: fração de ejeção do VE. EMI: espessura médio-intimal. D: direita. E: esquerda. MESA: Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. ELSA: Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; Alx @75 (Augmentation Index ajustado para a FC de 75 batimentos por minuto), VOP: velocidade da onda de pulso.

Coban et al.³³ demonstraram que a inflamação sistêmica da psoríase promove aumento da resistência à insulina, resultando em alterações da síntese de adipocinas, tais como visfatina, vaspina, omentina e adiponectina que podem elevar o LDL-colesterol e colesterol total, além da pressão arterial.³³ Na patogênese da aterosclerose estão envolvidos o desequilíbrio do metabolismo lipídico e uma resposta imune mal-adaptada, implicando na inflamação da parede arterial. Os altos níveis circulantes de mediadores inflamatórios da psoríase contribuem para a geração de uma resposta inflamatória vascular associada a migração de monócitos e oxidação de colesterol LDL que são os elementos chave no desenvolvimento da placa aterosclerótica.^{31,32} Tem sido, contudo, descrito o chamado “paradoxo lipídico” nas doenças inflamatórias, predominantemente na artrite reumatoide, onde os níveis de colesterol total e LDL-colesterol diminuem significativamente nos 3 a 5 anos anteriores ao surgimento

dos sinais da doença.^{34,35} Também há evidências de possíveis interferências das intervenções farmacológicas nos níveis lipídicos desses pacientes.³⁶

Em nosso estudo, apesar do alto grau de comprometimento da doença, o GP apresentou significativa elevação das lipoproteínas aterogênicas em relação ao GC. Apenas 2 pacientes (18%) utilizavam medicação sistêmica, especificamente o metrotexate. Nenhum dos pacientes utilizava medicamentos biológicos. O uso de corticoterapia sistêmica foi fator de exclusão da amostra justamente para evitar um possível viés sobre os achados. Uma revisão sistemática avaliou os efeitos metabólicos do metrotexate em pacientes com artrite reumatoide;³⁷ um estudo não encontrou diferenças no perfil lipídico após um ano de tratamento; outro relatou melhora nos valores lipídicos, correlacionando-se com mudanças nos níveis de PCR e velocidade de hemossedimentação; finalmente, outro não encontrou alterações das lipoproteínas, mesmo

com reduções na PCR. Mediante os resultados conflitantes desses estudos e o baixo percentual de pacientes em uso de metotrexate, inferimos não ser relevante a possibilidade de interferência da medicação nos resultados do presente estudo.³⁷

Entre as alterações hemodinâmicas observadas no GP, o aumento da RA demonstrado pela maior VOP revela um precoce envelhecimento vascular.³⁸ Nossos resultados mostram-se concordantes com alguns outros trabalhos que já haviam reportado o aumento da VOP em pacientes psoriásicos.³⁹⁻⁴⁵ O aumento da VOP tem sido considerado um importante fator preditivo para desfechos cardiovasculares e maior mortalidade.³⁸

A aterosclerose carotídea pode ser avaliada por meio da medida da EMI e da presença de placas. Para complementar nosso estudo, utilizamos métodos de imagem que confirmaram um aumento da EMI esquerda no GP, assim como em outros ensaios que encontraram resultado semelhante, independentemente de outros fatores de risco.^{43,44} Quando comparamos nossos achados aos valores de referência do estudo ELSA, revelamos uma maior incidência de percentil acima de 75 nos pacientes do GP. No entanto, o mesmo resultado não foi observado quando foram utilizados os valores de referência do estudo internacional MESA. Esse achado reflete a necessidade de utilização de tabelas de normalidade adequadas e validadas para populações específicas.

Em relação à presença de placas, a aparente maior incidência em pacientes com psoríase em comparação ao GC não foi estaticamente significativa, provavelmente devido ao tamanho da amostra. Do mesmo modo, apesar do estudo de Shang et al.⁴⁵ ter apontado maior incidência de disfunção diastólica em pacientes com psoríase, não observamos diferença significativa nos parâmetros à ecografia cardíaca em nossa amostra. Os valores aumentados de PAS e PAD, tanto periférica quanto central, encontrados no grupo GP podem guardar relação com as alterações vasculares encontradas, fato também já descrito em outros trabalhos.^{46,47} Apesar do número reduzido de pacientes no GP ser uma limitação do estudo, devido à dificuldade em se identificar pacientes com PASI > 7 que se enquadrassem nos critérios de inclusão, conseguimos demonstrar uma estreita relação entre a psoríase e fatores relacionados a maior probabilidade de desenvolvimento de desfechos cardiovasculares. Essas associações, verificadas nos casos de psoríase moderada a grave, são significativamente maiores que as encontradas na população geral. Estudos mais abrangentes, com uma amostragem maior, poderiam contribuir para demonstrar a importância de outros fatores preditivos de DCV, como elevação do Alx@75 e EMI direita, que não se mostraram significativos estatisticamente em nosso estudo.

Diretrizes atuais reconhecem o grau aumentado de risco cardiovascular em pacientes com psoríase e a necessidade de sua identificação e melhor estratificação.⁴⁸ No entanto, os algoritmos de predição de risco cardiovascular, como o de

Framingham, não consideram o efeito inflamatório sistêmico secundário da doença psoriásica.^{9,49} Parâmetros funcionais, como a medida da RA; estruturais, como os recursos de imagem cardíaca e vascular, e os biomarcadores laboratoriais, poderiam ser utilizados para melhorar a sensibilidade dos tradicionais algoritmos de estratificação de risco nos pacientes com psoríase.

Conclusão

Nosso estudo demonstra que pacientes psoriásicos apresentam elevações de EMI carotídea e VOP, além de maiores pressões arteriais centrais e periféricas, níveis séricos de colesterol e de PCR.

Limitações

O presente estudo apresenta como potencial limitação a amostra reduzida, tendo em vista a dificuldade de se identificar pacientes psoriásicos em estágio moderado e grave (PASI > 7), sem tratamento corticosteroíde, fato que poderia influir nas variáveis avaliadas. A pesquisa também apresenta possível limitação por incluir voluntários de uma única localidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Oliveira AN, Simões MM, Simões R, Rezende BA, Malachias MVB; Obtenção de dados: Oliveira AN, Simões MM, Rezende BA, Malachias MVB; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira AN, Rezende BA, Malachias MVB.

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 Angélica Navarro de Oliveira pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais sob o número de protocolo 1.267.197. 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. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):16-7.
2. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-85.
3. Ayala-Fontánz N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl)*. 2016 Feb;6:7-32.
4. Duarte GV, Porto-Silva L, de Oliveira MF. Epidemiology and treatment of psoriasis: a Brazilian perspective. *Psoriasis (Auckl)*. 2015 Apr;5:55-64.
5. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
6. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014-24.
7. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1180-7.
8. Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj AB, Zisman D, Raychaudhuri SP, et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: managing comorbidities and extraarticular manifestations. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2315-22.
9. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000-6.
10. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
11. Takimura CK, Lemos PA, Perin MA, da Silva EE, Ambrose J, Ramires JA, et al. Angiographic geometric predictors of myocardial infarction are not associated with ultrasonographic markers of plaque vulnerability. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):99-105.
12. Malachias MV, Ferreira S, Souza WK, Ribeiro JM, Miranda RD, Jardim TS. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 11 - Arterial Hypertension in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):64-6.
13. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
14. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afíune A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
15. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
16. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
17. Siqueira AL, Sakurai E, Souza MCFM. Dimensionamento de amostragem em estudos clínicos e epidemiológicos. 1 ed. Salvador: Associação Brasileira de Estatística (ABE), 2001. p.126.
18. Rondina RD, Gorayeb R, Botelho C, Silva AM. A Relação entre Tabagismo e Características Socio-Demográficas em Universitários. *Psic, Saúde & Doenças*. 2005 Jul;6:35-45.
19. World Health Organization. (WHO). Global status report: alcohol policy. Geneva; 2004.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
21. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
22. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013;18(3):173-6.
23. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;58(5):825-32.
24. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:48.
25. Freire CM, Alcantara ML, Santos SN, Veloso O, Porto CLL, Barros MV, et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2015 Abril; 28:e1- 64
26. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
27. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(11):3017-21.
28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afíalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
29. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
30. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1048-56.
31. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22.
32. Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis - common targets and promising translational approaches against disease. *Circ J*. 2015;79(5):924-33.
33. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunç Ata M, Akın F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):74-9.
34. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1310-4.
35. Soeiro AM, Haddad M, de Almeida MC, Ruppert AD, Serrano CV. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: what is known about this relationship and what can currently be done for affected patients? *Rev Port Cardiol*. 2012;31(3):225-32.
36. Urruela MA, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):428-37.
37. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307.

38. Mikael LR, Paiva AM, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PC, Vitorino PV, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8.
39. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829-35.
40. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(4):338-43.
41. Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):711-5.
42. Balta I, Balta S, Demirkol S, Celik T, Ekiz O, Cakar M, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology.* 2014;65(1):74-8.
43. Eder L, Gladman DD. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(5):187-95.
44. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):1014-26.
45. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1363-70.
46. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):161-9.
47. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173-9.
48. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1767-80.
49. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1990-6.



Psoríase e Doença Cardiovascular: Lesão além da Pele

Psoriasis and Cardiovascular Disease: Lesion Beyond the Skin

Bruno Cesar Bacchiega^{1,2} 

Hospital de Câncer de Barretos,¹ Barretos, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Barretos,² Barretos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Risco Cardiovascular em Pacientes Psoriásicos: Avaliação de Parâmetros Clínicos, Funcionais e Morfológicos

Interessante encontrarmos um artigo¹ aparentemente dermatológico em revista cardiológica. Por que ler sobre psoríase? Enfermidade que por muitos colegas, e por vários anos, foi considerada eminentemente cutânea e de curso benigno, principalmente na sua forma em placa. Todavia, estudos epidemiológicos^{2,3} e um registro internacional⁴ observaram um aumento em torno de 50% no risco de eventos cardiovasculares neste grupo frente à população geral, marcadamente em pacientes mais jovens.⁵ Como explicar tudo isso? Inflamação sistêmica parece ser o “elo perdido” entre doença cardiovascular (CV), neoplasias e doenças sistêmicas inflamatórias crônicas (ex, psoríase ou artrite reumatóide).⁶

O interesse da cardiologia neste tema interdisciplinar não é novo. Nas últimas duas décadas se consolidou o entendimento da aterosclerose como doença inflamatória sistêmica vascular e que seus mecanismos fisiopatológicos são acelerados por atividade inflamatória sistêmica sustentada. Utilizando a artrite reumatóide como modelo fisiopatológico, Sattar et al.⁷ em 2003, sistematizaram o processo de aterosclerose acelerada. A inflamação sistêmica aumentaria a síntese hepática de proteína C reativa (PCR), induziria lipólise com liberação de ácidos graxos livres, intensificaria a resistência insulínica e oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), culminando com disfunção endotelial em conjunto com maior expressão de moléculas de adesão, acelerando a doença aterosclerótica. Em 2011, Boehnck et al.⁸ cunharam o termo “*psoriatic march*” para descrever, no modelo fisiopatológico da psoríase, possíveis mecanismos para justificar o aumento dos eventos CV. Como era de se esperar, o esqueleto e as etapas do processo são extremamente assemelhadas ao visto na artrite reumatóide. A inflamação sistêmica sustentada desencadeada pela psoríase elevaria a síntese de PCR, de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), p-selectina, resistina e leptina. Tais proteínas estariam envolvidas com o aumento da resistência insulínica, que em última análise intensificaria a disfunção endotelial e estimularia a expressão de moléculas de adesão. Com o reconhecimento destas etapas, fica clara a importância, neste processo fisiopatológico, da fase subclínica da aterosclerose (disfunção endotelial,

rigidez vascular e hiperexpressão de moléculas de adesão vascular) e dos biomarcadores (PCR, leptina, resistina). No artigo que ensejou este minieditorial, os autores compararam rigidez arterial por velocidade de onda de pulso (VOP), espessamento médio intimal (EMI) carotídeo, dados para síndrome metabólica e níveis de PCR numa coorte de indivíduos com psoríase e voluntários. Os resultados descritos, com significância estatística, corroboraram com a hipótese de que pacientes com psoríase com atividade de doença intensa teriam mais síndrome metabólica, PCR elevada e indícios de aterosclerose subclínica (EMI e rigidez arterial aumentados) frente ao grupo controle.

O desenvolvimento de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e seguimento terapêutico da doença aterosclerótica é uma realidade. No caso da doença arterial coronariana, a PCR está bem estabelecida. Para insuficiência cardíaca, os peptídeos natriuréticos. No caso específico da psoríase e risco de eventos cardiovasculares, diversos biomarcadores foram estudados: PCR, interleucina-6 (IL-6), leptina e adiponectina. Os resultados foram semelhantes aos da população geral, com aumento do risco CV em vigência de PCR, IL-6 elevadas. A leptina tem achados conflitantes e a adiponectina, por ser uma adipocina com efeitos protetores cardiovasculares, aparece reduzida na maior parte dos estudos.⁹ Além destes, uma nova molécula poderá vir a ser um biomarcador protagonista: GlycA. Molécula analisada via espectometria por ressonância nuclear magnética. Este marcador tem correlação com risco de doença arterial coronariana e inflamação vascular. Nos pacientes com psoríase, teve tanto correlação com atividade de doença estimada pelo *psoriasis area and severity index (PASI)* quanto com risco de eventos CV independente dos fatores de risco tradicionais, incluindo a PCR. Ademais, houve redução dos níveis de GlycA e de inflamação vascular nos pacientes submetidos a terapia com drogas anti fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF),¹⁰ sugerindo que também tem correlação com resposta clínica terapêutica.

Devido à importância do tema, as Sociedades Americana de Dermatologia¹¹ e a Europeia de Reumatologia¹² já publicaram recomendações sobre como avaliar o risco cardiovascular e fazer as intervenções necessárias para reduzir tais riscos. Dentre os diversos escores para estimar risco cardiovascular existentes, o grupo *European League Against Rheumatism (EULAR)* optou pelo *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, desenhado pela Sociedade Europeia de Cardiologia. Infelizmente nenhum escore ou ferramenta para estimar a probabilidade de eventos consegue determiná-lo de forma segura nestas populações de alto risco (dada pela inflamação sistêmica crônica). Para compensar, a diretriz de dermatologia sugere, nos pacientes psoriásicos com doença

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Inflamação; Fatores de Risco; Doença Aterosclerótica Sistêmica; Psoríase.

Correspondência: Bruno Cesar Bacchiega •

Hospital de Câncer de Barretos - Rua Antenor Duarte Vilela, 1331.

CEP: 14784-400, Barretos, SP – Brasil

E-mail: brunobacchiega@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190153

ativa em >10% da superfície corpórea ou que tenham indicação de fototerapia ou terapia medicamentosa sistêmica, que o risco CV estimado seja aumentado em 50%. O mesmo foi recomendado pelo grupo EULAR, sendo que a correção de 1,5 vezes foi indicada nos pacientes com artrite reumatoide com acometimento extra axial, doença > 10 anos e presença de Fator Reumatoide (FR) ou anticorpo anti peptídeo cítrico citrulinado (anti CCP) séricos.

Outro ponto tão importante quanto a estratificação do risco seria o tratamento. Quais são as possíveis intervenções medicamentosas para controle de eventos CV na psoríase? A redução da inflamação parece ser o cerne para a diminuição das doenças cardiovasculares. Numa coorte de portadores de psoríase, o uso de drogas anti-TNF reduziram EMI de carótidas em homens e rigidez aórtica em ambos os gêneros.¹³ Mais impressionante ainda foi a análise dos dados coletados pelo registro dinamarquês de artrite psoriásica, no qual o uso dos imunobiológicos e metotrexato reduziu a mortalidade global.¹⁴ Uma metanálise ajudou a estimar o impacto de terapias anti-inflamatórias na população psoriásica.¹⁵ O uso dos anti-TNF reduziu desfechos maiores cardiovasculares (MACE) - morte cardiovascular, infarto

agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico (AVE) não fatais - de forma robusta em 70%. O metotrexato impactou queda de 19% no risco de IAM e de eventos globais em 28%. Por outro lado, o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais inibidores COX2 seletivos mais que dobrou o risco de AVE, enquanto que o corticosteroide elevou os MACE em relevantes 62%.

Até o momento, o estudo clínico randomizado mais debatido e que confirmou a hipótese de que o controle da inflamação sistêmica, em pacientes de muito alto risco (pacientes pós IAM que mesmo após terapia secundária otimizada mantinham PCR-t elevada), reduziria eventos CV foi o *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)*.¹⁶ Tal trabalho demonstrou que o bloqueio da interleucina 1β com um anticorpo monoclonal controlou a inflamação sistêmica e reduziu, de forma adicional ao tratamento otimizado, a mortalidade cardiovascular, IAM e AVE em 15% numa população de altíssimo risco de recorrência de eventos CV. Este fato abriu caminhos para mudanças paradigmáticas no entendimento da fisiopatologia da doença arterial coronariana e contribuirá de forma muito significativa no desenvolvimento futuro de novos medicamentos, com alvos até então inexplorados.

Referências

1. Oliveira AN, Simões MM, Simões R, Malachias MVB, Rezende BA. Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2):242-249.
2. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017;69(10):1510-8.
3. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000-6.
4. Egeberg A, Thyssen JP, Jensen P, Gislason GH, Skov L. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):819-24.
5. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-41.
6. Zhao TX, Mallat Z. Targeting the immune system in atherosclerosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1691-1706.
7. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-63.
8. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7.
9. Kaur S, Kingo K, Zilmer M. Psoriasis and cardiovascular risk-do promising new biomarkers have clinical impact? *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7279818.
10. Joshi AA, Lerman JB, Aberra TM, Afshar M, Teague HL, Rodante JA, et al. GlycA is a novel biomarker of inflammation and subclinical cardiovascular disease in psoriasis. *Circ Res*. 2016;119(11):1242-53.
11. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073-1113.
12. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
13. Eder L, Joshi AA, Dey AK, Cook R, Siegel EL, Gladman DD, et al. Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):408-16.
14. Ahlehoj O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1128-34.
15. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-9.
16. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.



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

Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial na Saúde Suplementar Brasileira

Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation For Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System

Eduardo Benchimol Saad,¹ Daiane Oliveira Tayar,² Rodrigo Antonini Ribeiro,³ Silvio Mauro Junqueira Jr.,² Priscila Andrade,² Andre d'Avila⁴

Hospital Pró-Cardíaco – Eletrofisiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Johnson and Johnson Medical Brazil - Departamento de Economia da Saúde e Mercado de Acesso,² São Paulo, SP – Brasil

HTANALYZE - Economia da Saúde,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital SOS Cardio - Serviço de Arritmia Cardíaca,⁴ Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum em todo o mundo, com hospitalizações significativamente associadas. Considerando sua crescente incidência, a carga econômica relacionada à FA para os sistemas de saúde está aumentando. Os gastos com saúde podem ser substancialmente reduzidos após a ablação por radiofrequência (ARF).

Objetivo: Comparar a utilização de recursos e os custos anteriores e posteriores à ARF em uma coorte de pacientes do sistema de saúde privado brasileiro.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, com base nas informações de cobrança dos pacientes de um banco de dados administrativo. Foram incluídos oitenta e três pacientes adultos que passaram pelo procedimento de ARF entre 2014 e 2015. A utilização de recursos de saúde relacionados às causas cardiovasculares, incluindo atendimento ambulatorial e hospitalar, assim como seus custos, foram analisados. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: O seguimento médio foi de $14,7 \pm 7,1$ e $10,7 \pm 5,4$ meses antes e após a ARF, respectivamente. A taxa de FA livre de recidiva em 1 ano foi de 83,6%. Antes da ARF, a mediana dos custos totais mensais foi de R\$286,00 (intervalo interquartil [IIQ]: 137-766), com redução de 63,5% ($p = 0,001$) após o procedimento, para um valor de R\$104 (IIQ: 57-232). Os custos foram reduzidos tanto na emergência (em 58,6%, $p < 0,001$) como no ambiente ambulatorial (em 56%, $p < 0,001$); não houve diferenças significativas nas consultas ambulatoriais, internações eletivas e custos de internação eletiva antes e depois da ARF. As medianas das consultas mensais no setor de emergência foram reduzidas ($p < 0,001$).

Conclusão: Nesta coorte, os custos gerais com saúde foram reduzidos em 63,5%. Um seguimento mais longo pode ser útil para avaliar se a redução de custos em longo prazo é mantida. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):252-257)

Palavras-chave: Ablação por Cateter/economia; Arritmias Cardíacas; Hospitalização; Custos Hospitalares; Fibrilação Atrial; Custos de Cuidados de Saúde/tendências.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia worldwide, with significantly associated hospitalizations. Considering its growing incidence, the AF related economic burden to healthcare systems is increasing. Healthcare expenditures might be substantially reduced after AF radiofrequency ablation (AFRA).

Objective: To compare resource utilization and costs before and after AFRA in a cohort of patients from the Brazilian private healthcare system.

Methods: We conducted a retrospective cohort study, based on patients' billing information from an administrative database. Eighty-three adult patients who had an AFRA procedure between 2014 and 2015 were included. Healthcare resource utilization related to cardiovascular causes, including ambulatory and hospital care, as well as its costs, were analyzed. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean follow-up was 14.7 ± 7.1 and 10.7 ± 5.4 months before and after AFRA, respectively. The 1-year AF recurrence-free rate was 83.6%. Before AFRA, median monthly total costs were Brazilian Reals (BRL) 286 (interquartile range [IQR]: 137-766), which decreased by 63.5% ($p = 0.001$) after the procedure, to BRL 104 (IQR: 57-232). Costs were reduced both in the emergency (by 58.6%, $p < 0.001$) and outpatient settings (by 56%, $p < 0.001$); there were no significant differences in the outpatient visits, inpatient elective admissions and elective admission costs before and after AFRA. The monthly median emergency department visits were reduced ($p < 0.001$).

Conclusion: In this cohort, overall healthcare costs were reduced by 63.5%. A longer follow-up could be useful to evaluate if long-term cost reduction is maintained. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):252-257)

Keywords: Catheter Ablation; Arrhythmias Cardiacs; Hospitalization; Hospital Costs; Atrial Fibrillation; Care Costs/trends.

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

Correspondência: Daiane Oliveira Tayar •

Johnson and Johnson Medical Brazil - Health Economics And Market Access - Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041. CEP 04543-011, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dolive27@its.jnj.com, daianed@gmail.com

Artigo recebido em 23/07/2018, revisado em 08/11/2018, aceito em 19/12/2018

DOI: 10.5935/abc.20190139

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é um problema de saúde pública. As estimativas de incidência e prevalência variam em todo o mundo.¹ A incidência de FA aumentará de 1,2 milhão de casos por ano em 2010 para 2,6 milhões de casos em 2030; no mesmo período, a prevalência aumentará de 5,2 milhões para 12,1 milhões.² No Brasil, as estimativas são menos claras; um estudo recente mostrou uma prevalência de 1,8% na população em geral.³ No entanto, considerando o envelhecimento da população em países em rápido desenvolvimento, como o Brasil, esse número provavelmente aumentará em um futuro próximo.⁴

A doença está associada a altos gastos com cuidados de saúde. Nos EUA, o custo anual da FA foi estimado em US\$26 bilhões, enquanto na *Euro Heart Survey* o custo anual combinado estimado em 5 países (Grécia, Itália, Holanda, Polônia e Espanha) foi de €6,2 bilhões.⁴ Tais gastos representam um grande ônus econômico: estima-se que a FA contribua com mais de 1% dos custos totais com saúde em projeções feitas em 10 países de alta renda.⁵ A carga clínica também é significativa, especialmente relacionada ao acidente vascular cerebral (AVC): cerca de um terço dos pacientes com AVC apresenta FA, o que, por sua vez, aumenta a probabilidade de uma área maior afetada pelo AVC nos exames de imagem cerebral e, portanto, de um pior prognóstico.⁶⁻⁸

A ablação por cateter é uma opção de tratamento bem estabelecida para a restauração do ritmo sinusal, o que pode aumentar a qualidade de vida e possivelmente levar à economia de gastos com saúde em longo prazo.^{9,10} A redução no consumo de recursos e custos já pode ser vista no primeiro ano do procedimento, sendo mantido nos anos seguintes.¹¹ Mesmo considerando o custo do procedimento, ele pode levar à redução total dos custos de saúde após 2 anos, especialmente em pacientes mais jovens.¹²⁻¹⁵

Até o momento, há dados escassos sobre o impacto econômico da ablação por cateter em países de renda média, como o Brasil. O objetivo deste estudo foi comparar os custos médicos e o uso do serviço ambulatorial e hospitalar, antes e após a ablação por cateter, em uma coorte de pacientes brasileiros com FA atendidos no sistema de saúde privado.

Métodos

Desenho de estudo e conjunto de dados

Este foi um estudo de coorte retrospectivo. O conjunto de dados utilizado para as análises foi a informação de reembolso dos pacientes obtidos da Orizon, que contém um registro datado de todos os itens faturados pelo departamento de contabilidade de custos, incluindo medicamentos (somente para uso hospitalar); serviços de laboratório, diagnóstico e serviços terapêuticos; e diagnósticos primários e secundários para a hospitalização de cada paciente. Tanto a utilização de recursos ambulatoriais quanto de internação estão disponíveis no conjunto de dados. Cerca de 12 milhões de pacientes – os quais representam aproximadamente 25% dos pacientes do sistema de saúde privado brasileiro – estão incluídos nos

bancos de dados da Orizon de cobrança dos pacientes. Nenhum consentimento informado foi necessário porque todos os dados eram de informações de reembolso dos pacientes e suas informações pessoais eram anônimas.

Todos os pacientes adultos (maiores de 18 anos) que sofreram internação hospitalar entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 e foram submetidos à ablação por cateter com um código CID-10 de FA (I48) foram potencialmente elegíveis para a análise atual. Os seguintes critérios de elegibilidade precisavam ser atendidos para a inclusão do paciente na análise atual:

- Procedimento eletivo de ablação por radiofrequência, com mapeamento eletrofisiológico tridimensional anterior;
- Informações disponíveis sobre idade, sexo e código CID;
- Nenhum registro de procedimentos de ablação anteriores no conjunto de dados;
- Uso de ablação ponto a ponto (irrigada padrão, irrigada com sensores de força de contato e não irrigada);
- Mínimo de 3 meses de seguimento antes e depois do procedimento de ablação.

Os resultados foram avaliados tanto na admissão perioperatória quanto em qualquer rehospitalização ocorrida até 2 anos após o procedimento de ablação.

Variáveis do estudo

As seguintes variáveis foram avaliadas para cada paciente: idade, gênero, comorbidades (como cardiopatia isquêmica [CI], insuficiência cardíaca crônica [ICC] e distúrbios de condução, entre outros), complicações perioperatórias, taxa de FA livre de recidiva em curto e longo prazo, eventos cardiovasculares, utilização de recursos de saúde (incluindo atendimento ambulatorial e de emergência) e custos. Detalhes sobre as definições dessas variáveis estão descritos nos próximos parágrafos.

As comorbidades foram definidas de acordo com os códigos da CID-10, registrados nas consultas ambulatoriais e de emergência dos pacientes incluídos no banco de dados. A recidiva de FA foi definida quando um novo procedimento de ablação ou de cardioversão foi realizado ou após o reinício do uso de medicamentos antiarrítmicos durante o seguimento, após o período de três meses sem recorrência de FA (*blanking period*). Os eventos cardiovasculares avaliados (tanto no pré como no pós-procedimento) foram: síndromes coronarianas agudas (SCA), AVC e arritmias. A SCA foi definida sempre que um paciente apresentava pedidos de eletrocardiograma mais troponina ou fração MB de creatina quinase (CK-MB), assim como um dos seguintes itens faturados: qualquer procedimento trombolítico, de angioplastia ou uma combinação de medicamentos altamente sugestivos de SCA (como qualquer forma de heparina, drogas antiplaquetárias, nitratos e estatinas). O AVC isquêmico foi definido quando um paciente apresentou solicitação de tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética do cérebro, prescrição de antiagregante plaquetário ou heparina de baixo peso molecular, além da cobrança de exames como ecocardiograma, ultrassonografia com Doppler de carótida

e internação em unidade de terapia intensiva (UTI). O AVC hemorrágico foi definido quando um paciente apresentou um exame de imagem cerebral (ressonância magnética ou tomografia computadorizada) e uma CID-10 compatível e internação na UTI. Os eventos arrítmicos foram definidos quando havia itens cobrados relacionados a: cardioversão elétrica, implante de cardioversor-desfibrilador interno, procedimento de ablação, correção cirúrgica de arritmia ou prescrição de medicamentos antiarrítmicos intra-hospitalares, sugestivos de evento arrítmico agudo em pacientes nos quais o eletrocardiograma também tinha sido solicitado.

O uso de recursos e seus custos relacionados foram computados pela soma de todos os itens faturados (atendimento ambulatorial e de emergência/hospitalar). Apenas os recursos e custos relacionados ao sistema cardiovascular foram computados. Para calcular os custos mensais médios, dividimos os custos totais pelo número de meses de seguimento. Os custos foram subdivididos em atendimento ambulatorial, de emergência e internações eletivas.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (DP) quando seguem uma distribuição normal, e como mediana e intervalo interquartil (IQR) quando a distribuição é não-normal. No entanto, considerando que o custo (expresso em reais) é geralmente uma variável não-normal, embora seja interessante conhecer o seu valor médio – já que o custo total de uma dada amostra de pacientes é igual ao seu valor médio multiplicado pelo número total de indivíduos – nós apresentamos os dados do custo das duas formas. As variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e proporções.

A comparação entre variáveis utilizou o teste de Wilcoxon para variáveis com distribuição não-normal e o teste *t* de

Student pareado para aquelas com distribuição normal. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos. A taxa de FA livre de recidiva foi avaliada através do método de Kaplan Meier. Na avaliação de possíveis preditores de melhor sobrevida livre de eventos, utilizamos o teste de *log-rank*. Quando os mesmos preditores foram analisados em relação ao seu impacto na diferença de custos antes e depois da ARF, empregou-se o teste de Mann-Whitney. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* SPSS versão 20.0. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Entre 179 pacientes potencialmente elegíveis, 83 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise (Figura 1).

Os dados demográficos e perioperatórios dos pacientes são apresentados na Tabela 1. Aproximadamente 70% da amostra do estudo foi composta por pacientes do sexo masculino, com uma média de idade de 52,8 anos (DP: 14,6). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (18%) e doença cardíaca isquêmica (12%).

Em um ano, a taxa de sucesso foi de 83,6%. Na avaliação de possíveis preditores de maior taxa livre de eventos, nenhuma das comorbidades investigadas (hipertensão, insuficiência cardíaca e CI ou valvular) foi associada a esse desfecho ($p > 0,05$ para todas as variáveis no teste de *log-rank*). Apenas um paciente sofreu complicações peri-procedurais (AVC hemorrágico).

A Tabela 2 apresenta o uso mensal de recursos e os custos antes e depois do procedimento de ablação. A mediana mensal de consultas ao departamento de emergência foi reduzida de 0,10 (IIQ: 0,04 – 0,23), no período pré-ablação, para 0 (IIQ: 0 – 0,11), no período pós-ablação ($p < 0,001$).

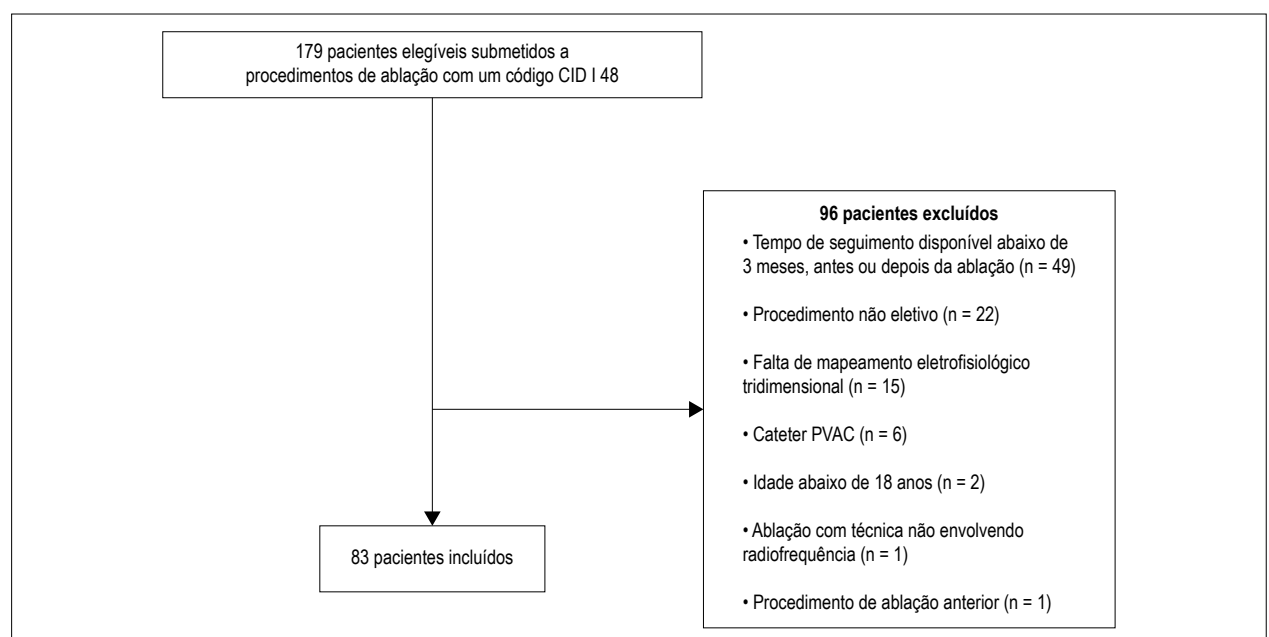


Figura 1 – Fluxograma da seleção de pacientes.

A mediana dos custos totais mensais teve uma redução de 68,5%, de 330,95 (IIQ: 142,36 – 754,17) para 104,21 (IIQ: 56,35 – 226,51, $p < 0,001$). Os custos ambulatoriais e com emergências também foram reduzidos em 48,8% e 100%, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas as variáveis). O número mensal de internações eletivas e seus custos relacionados, bem como as consultas ambulatoriais, não apresentaram alteração estatisticamente significativa entre os períodos pré- e pós-ablação.

Na análise das variáveis associadas a uma maior redução no custo mensal total após o procedimento de ablação, nenhuma das comorbidades avaliadas – hipertensão, insuficiência cardíaca e CI ou valvular – apresentou significância estatística ($p > 0,10$ para todas as variáveis).

Tabela 1 – Informações demográficas e perioperatórias dos pacientes do estudo

Variável	Total (%)
Sexo masculino	58 (69,9)
Idade*	52,8 (14,6)
Comorbidades	
Hipertensão	15 (18)
Insuficiência cardíaca	5 (6)
Doença cardíaca isquêmica	10 (12)
Doença cardíaca valvular	4 (4,8)
Doença do sistema de condução	3 (3,6)
Diabetes	4 (4,8)
Apneia do sono	7 (8,49)
Doença da tireoide	5 (6)
Tempo de seguimento pré-procedimento (meses) *	14,4 (7,2)
Tempo de seguimento pós-procedimento (meses)*	10,9 (5,4)
Tempo de permanência procedural (dias)*	1,93 (1,6)
Custo do cateter	11.468 (4.591)

* Média \pm desvio padrão.

Discussão

Neste estudo, observamos que a ablação por cateter resultou na redução dos custos de atendimento ambulatorial e hospitalar durante um seguimento médio pós-procedimento de 10,7 meses, com uma redução da mediana de custo mensal de 68,5%: de R\$330,95 para R\$104,21 após o procedimento. A redução de custos ocorreu tanto no cenário ambulatorial (de R\$121,48 para R\$62,70) quanto no setor de emergência (de R\$65,21 para R\$0). O procedimento apresentou uma taxa de sucesso de 83,6% após 1 ano de seguimento, o que é compatível com estudos recentes conduzidos em outros lugares utilizando cateteres com sensor de contato.^{13,14} O número de complicações graves foi de 1,2%, resultado similar a outras pequenas coortes na literatura.^{16,17}

Outros relatos da literatura também observaram o impacto da redução de custos pós-ablação. No maior estudo publicado até o momento, Ladapo et al.¹¹ incluíram 3.194 pacientes de bancos de dados administrativos nos EUA.¹¹ Nessa pesquisa, a abordagem foi ligeiramente diferente: eles consideraram que os custos podem de fato aumentar nos 6 meses após o procedimento, como resultado da necessidade de uma nova ablação em uma fração da amostra, bem como o tratamento de complicações periprocedurais. Portanto, eles analisaram o período de 6 a 36 meses após a ablação, divididos em ciclos de 6 meses. No período de 6 a 12 meses após a ablação, os custos mensais médios diminuíram em torno de US\$800, em comparação com os 6 meses imediatamente anteriores à ablação. Este número diminuiu até os 18-24 meses (onde a redução, em comparação com o período anterior à ablação, era de cerca de US\$200), e depois aumentou novamente para cerca de US\$800 no período de 30 a 36 meses. No entanto, apenas 1/3 e 1/10 dos pacientes tiveram pelo menos 24 e 36 meses de tempo de seguimento, respectivamente, tornando esses dados de longo prazo mais imprecisos. Independente disso, parece consideravelmente robusto o fato de que as reduções de custo sejam notadas já no primeiro ano, sendo mantidas por um período mais longo de seguimento.

Alguns estudos na literatura estimaram quanto tempo após a ablação por cateter o procedimento se tornaria neutro em relação ao custo. Em um estudo francês de

Tabela 2 – Utilização mensal de recursos e custos antes e depois do procedimento de ablação

Desfecho	Antes da ablação - média (DP)	Antes da ablação - mediana (IIQ)	Depois da ablação - média (DP)	Depois da ablação - mediana (IIQ)	Valor de p
Número de consultas ambulatoriais	0,05 (0,15)	0 (0 - 0)	0,04 (0,10)	0 (0 - 0)	0,770
Número de consultas na Emergência	0,17 (0,21)	0,10 (0,04 – 0,23)	0,08 (0,16)	0 (0 – 0,11)	< 0,001
Número de consultas na Emergência – CID arritmico	0,05 (0,07)	0 (0 – 0,09)	0,01 (0,04)	0 (0 – 0)	< 0,001
Número de internações hospitalares eletivas	0,01 (0,02)	0 (0 – 0)	0,01 (0,04)	0 (0 – 0)	0,134
Custos totais (R\$)	747,75 (1.315,38)	330,95 (142,36 – 754,17)	589,93 (1.779,83)	104,21 (56,35 – 226,51)	< 0,001
Custos ambulatoriais (R\$)	156,81 (161,90)	121,48 (56,35 – 206,87)	83,74 (95,17)	62,70 (32,91 – 105,15)	< 0,001
Custos relacionados a emergências (R\$)	500,95 (1.268,61)	65,21 (3,54 – 433,88)	110,57 (358,86)	0 (0 – 36,98)	< 0,001
Custos relacionados a hospitalização eletiva (R\$)	89,99 (416,33)	0 (0 – 0)	395,61 (1.720,18)	0 (0 – 0)	0,215

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil. Os valores de P foram calculados com testes não paramétricos, uma vez que todas as variáveis apresentaram distribuição não-normal.

coorte retrospectivo, que incluiu 118 pacientes consecutivos submetidos a ablação por radiofrequência para FA paroxística durante um seguimento médio de 32 ± 15 semanas, estimou-se que a partir do 5º ano os custos acumulados totais seriam menores em pacientes submetidos a ablação em comparação com o tratamento médico.¹⁴ Em dois modelos econômicos canadenses, a neutralidade do custo ocorreria entre 2 e 4 anos de seguimento.^{13,15} Esses três estudos, no entanto, não foram totalmente baseados nos dados coletados, incluindo projeções futuras e modelagens.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser citadas. O conjunto de dados utilizado para todas as análises foi baseado em informações de cobrança do paciente, sendo os pacientes anônimos para as pesquisas. Portanto, o contato direto para determinar a recorrência não foi possível. Isso poderia superestimar a taxa de sucesso, pois a recorrência foi baseada apenas no uso de recursos de saúde (uso de medicamentos antiarrítmicos na sala de emergência, cardioversão ou procedimentos repetidos) ou indiretamente, através da compra de medicamentos antiarrítmicos nas farmácias pelo paciente. O uso de um banco de dados administrativo acarreta o risco de viés como qualquer estudo retrospectivo, bem como os problemas associados à falta de informações clínicas individuais dos pacientes. Além disso, não incluímos os custos com medicamentos ambulatoriais, uma vez que essas informações não estavam disponíveis no conjunto de dados de informações de cobrança dos pacientes, o que não incluiu os gastos particulares dos pacientes. Finalmente, o tamanho da amostra não foi grande, e a análise de possíveis preditores de maiores reduções de custo após o procedimento de ablação provavelmente foi fraca.

Conclusão

Nesta amostra de pacientes do setor de saúde privado brasileiro, a ablação por cateter da FA foi associada a custos significativamente menores – tanto ambulatoriais quanto hospitalares.

Referências

- 1 Yang PS, Ryu S, Kim D, Jang E, Yu HT, Kim TH, et al. Variations of prevalence and incidence of atrial fibrillation and oral anticoagulation rate according to different analysis approaches. *Sci Rep*. 2018;8(1):6856.
- 2 Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
- 3 Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90.
- 4 Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
- 5 Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24.
- 6 Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1734-40.
- 7 Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679-83.
- 8 Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):118-23.
- 9 Goldberg A, Menen M, Mickelsen S, MacIndoe C, Binder M, Nawman R, et al. Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;8(1):59-64.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, Junqueira Jr. SM, Andrade P, d'Avila A; Obtenção de dados: Tayar DO; Análise e interpretação dos dados: Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, Andrade P, d'Avila A; Análise estatística: Ribeiro RA; Obtenção de financiamento: Junqueira Jr. SM, Andrade P; Redação do manuscrito: Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, d'Avila A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saad EB, Tayar DO, Junqueira Jr. SM, Andrade P, d'Avila A.

Potencial conflito de interesses

Dr. Eduardo Benchimol Saad recebeu honorários de palestras pela Bionese Webster e Biotronik. Dra. Daiane Oliveira Tayar é empregada da empresa Johnson and Johnson Medical Brasil (Departamento de Economia e Mercado de Acesso). Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro recebeu auxílio relacionado ao projeto em análise e consultor externo contratado pela Johnson and Johnson Medical Brasil. Dr. Silvio Mauro Junqueira Jr. é empregado da empresa Johnson and Johnson Medical Brasil (Departamento de Economia e Mercado de Acesso). Dra. Priscila Andrade é empregado da empresa Johnson and Johnson Medical Brasil (Departamento de Economia e Mercado de Acesso). Dr. Andre d'Avila não há conflito de interesses.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Johnson and Johnson Medical Brasil.

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.

10. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
11. Ladapo JA, David G, Gunnarsson CL, Hao SC, White SA, March JL, et al. Healthcare utilization and expenditures in patients with atrial fibrillation treated with catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):1-8.
12. Vida VL, Calvimontes GS, Macs MO, Aparicio P, Barnoya J, Castaneda AR. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in children and adolescents: feasibility and cost-effectiveness in a low-income country. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(4):434-9.
13. Khaykin Y, Wang X, Natale A, Wazni OM, Skanes AC, Humphries KH, et al. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: an economic evaluation of the RAAFT pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):7-12.
14. Weerasooriya R, Jais P, Le Heuzey JY, Scavee C, Choi KJ, Macle L, et al. Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1 Pt 2):292-4.
15. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(9):907-13.
16. Andrade JG, Monir G, Pollak SJ, Khairy P, Dubuc M, Roy D, et al. Pulmonary vein isolation using "contact force" ablation: the effect on dormant conduction and long-term freedom from recurrent atrial fibrillation--a prospective study. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1919-24.
17. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(8):1229-35.



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

Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial no Brasil

Healthcare Utilization and Costs Reduction after Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation in the Brazilian Private Healthcare System

Alvaro Sarabanda ^{ID}

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, DF – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial na Saúde Suplementar Brasileira

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum, consistindo em importante problema de saúde pública e acarretando um gasto excessivo com cuidados de saúde em todo o mundo.^{1,2} Apresenta importante repercussão na prática clínica, associando-se com risco aumentado de acidente vascular cerebral, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, alterações cognitivas, diminuição da qualidade de vida e risco aumentado de morte.¹

Estima-se que na população adulta americana a incidência de FA aumentará de 1,2 milhão de casos por ano em 2010 para 2,6 milhões em 2030 e, no mesmo período, sua prevalência subirá de 5,2 milhões para 12 milhões de pessoas.³ No Brasil, as estimativas de FA são menos precisas. Todavia, um estudo epidemiológico recente com a população brasileira reportou uma prevalência de FA de cerca de 1,8% na população geral.⁴ Entretanto, considerando o envelhecimento da população em países de renda média como o Brasil, a prevalência de FA em nosso meio provavelmente aumentará em um futuro próximo.⁵

Estudo recente,² reportou que em 2010 o custo anual total para tratamento de FA foi cerca de 26 bilhões de dólares nos Estados Unidos e, nesse sentido, devido ao crescimento epidêmico dessa arritmia o custo do seu tratamento deve aumentar substancialmente nos próximos anos em todo o mundo. Muito desse custo se deve as hospitalizações recorrentes, atendimentos em pronto-socorro e acompanhamento ambulatorial. Nesse sentido, uma avaliação imediata dos custos de saúde utilizados no tratamento dessa arritmia torna-se prioritária em nosso meio.

Há cerca de 20 anos, o procedimento de ablação percutânea por radiofrequência das veias pulmonares (VPs) foi descrita por Haissaguerre et al.,^{1,6} como uma técnica eficaz e curativa no tratamento da FA paroxística. Subsequentemente, o procedimento de ablação das VPs foi sendo progressivamente modificado, evoluindo para a técnica atual predominante de ablação circunferencial antral ampliada das VPs (área ampliada de 1 a 2 cm dos óstios) com o intuito de modificar o substrato arritmogênico responsável pelo desencadeamento e manutenção da FA.¹

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Fibrilação Atrial; Ablação por Radiofrequência/métodos; Arritmia/tratamento farmacológico.

Correspondência: Alvaro Sarabanda •
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - SQSW 301 BL F AP 508.
CEP 70673-106, Brasília, DF – Brasil
E-mail: saraband@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190148

Nesse contexto, demonstrou-se, consistentemente, em diversos estudos clínicos randomizados que a ablação percutânea da FA reduz a recorrência dessa arritmia, melhorando sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes^{7,8} e a mortalidade cardíaca nos pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda,⁹ quando comparada à terapia antiarrítmica. Adicionalmente, estudos clínicos não-randomizados reportaram que a ablação da FA reduz também o risco de acidente vascular cerebral.¹⁰

Dessa forma, é lícito especular que pacientes com FA submetidos à ablação por cateter devem apresentar uma significativa redução na utilização dos cuidados e dos custos de saúde, tanto pela diminuição nas hospitalizações, como na diminuição dos atendimentos em pronto-socorro e no seguimento ambulatorial.¹¹

Na presente edição dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Saad et al.,¹¹ relatam seus achados sobre a utilização dos cuidados de saúde, incluindo atendimento ambulatorial e hospitalar, assim como os seus custos, em uma coorte retrospectiva de pacientes do sistema privado de saúde brasileiro, antes e após a ablação por cateter da FA. Entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015, 83 pacientes submetidos à ablação por cateter da FA foram identificados como a coorte de estudo, e seus dados foram analisados pelo período médio de 14 meses antes da ablação e 10 meses após a ablação.

No estudo em análise, em concordância com a literatura mundial, houve significativa redução dos custos de saúde utilizados no tratamento da FA após a ablação por cateter.^{12,13} No seguimento clínico de médio prazo, observou-se uma taxa livre de recorrência de FA de cerca 86%. Em decorrência disso, a mediana dos custos totais mensais teve uma redução de 68,5% ($p < 0,001$) após a ablação. Os custos ambulatoriais e emergenciais também foram reduzidos em 48,8% e 100%, respectivamente, ($p < 0,001$ para ambas as variáveis) após o procedimento de ablação da FA.

Todavia, como apontado pelos autores, o estudo apresenta várias limitações. O conjunto de dados utilizado para todas as análises baseou-se nas informações de faturamento dos pacientes, o que pode ter superestimado a taxa de sucesso da ablação da FA, uma vez que a recidiva foi baseada apenas no uso dos recursos de saúde (uso de drogas antiarrítmicas na sala de emergência, cardioversão ou repetição dos procedimentos), ou indiretamente, na compra de drogas antiarrítmicas nas farmácias. O uso de um banco de dados administrativo acarreta o risco de viés, com os problemas associados à falta de informações clínicas individuais dos pacientes, bem como o desenho retrospectivo do estudo. Nesse sentido, os resultados deste

estudo não podem ser aplicados a todos os subgrupos de pacientes com FA (por exemplo, FA recém-detectada, persistente ou persistente de longa data), uma vez que as características da FA dos pacientes não foram relatadas. Finalmente, o tamanho da amostra foi pequeno e a análise dos possíveis preditores de maior redução de custo após a ablação provavelmente foi insuficiente.

Por fim, o presente estudo tem o mérito de demonstrar que, em pacientes relativamente jovens, com poucas comorbidades e que necessitam de crescentes cuidados de saúde para o tratamento da FA, a ablação por cateter dessa arritmia pode reduzir significativamente os cuidados e os custos do atendimento ambulatorial e hospitalar no seguimento de médio prazo após a ablação.

Referências

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444.
2. Kim M, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112(8):1142-7.
4. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17(12):1787-90.
5. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
6. 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.
7. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74.
8. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(13):1275-85.
9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Vogt J, Siebels J, Boersma L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27.
10. Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, Ladapo JA, March JL, Zhang M, et al. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(2):171-81.
11. Saad EB, Tayar DO, Ribeiro RA, Junqueira Jr. SM, Andrade P, d'Avila A. Redução na Utilização de Recursos em Saúde e dos Custos após Ablação por Radiofrequência da Fibrilação Atrial no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(2):252-257
12. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):362-69.
13. Ladapo JA, David G, Gunnarsson CL, Hao SC, White SA, March JL, et al. Healthcare utilization and expenditures in patients with atrial fibrillation treated with catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):1-8.



Qualidade da Orientação Nutricional Intra-hospitalar em Pacientes com IAMcSST das Redes Pública e Privada de Saúde em Sergipe: Registro (VICTIM)

Quality of Intra-Hospital Nutritional Counseling in Patients with STEMI in the Public and Private Health Networks of Sergipe: The VICTIM Register

Ticiane Clair Remacre Munareto Lima,¹^{ORCID} Danielle Góes da Silva,²^{ORCID} Ikaro Daniel de Carvalho Barreto,³^{ORCID} Jussielly Cunha Oliveira,^{4,5}^{ORCID} Laís Costa Souza Oliveira,^{1,6}^{ORCID} Larissa Andreline Maia Arcelino,¹^{ORCID} Jeferson Cunha Oliveira,^{1,6}^{ORCID} Antônio Carlos Sobral Sousa,^{1,7,8}^{ORCID} José Augusto Soares Barreto Filho^{1,7,8}^{ORCID}

Universidade Federal de Sergipe – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe – Departamento de Nutrição,² São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal Rural de Pernambuco – Núcleo de Pós-graduação em Biometria e Estatística Aplicada,³ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem,⁴ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Tiradentes,⁵ Aracaju, SE – Brasil

Hospital Primavera,⁶ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe – Departamento de Medicina,⁷ São Cristóvão, SE – Brasil

Fundação São Lucas – Centro de Ensino e Pesquisa,⁸ Aracaju, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: A adequação dos hábitos alimentares faz parte das recomendações pós-infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMcSST); contudo, tem sido pouco explorada a qualidade da orientação nutricional intra-hospitalar nos diferentes serviços de saúde.

Objetivo: Avaliar a qualidade da orientação nutricional intra-hospitalar entre pacientes com IAMcSST nas redes de saúde pública e privada em Sergipe.

Métodos: Estudo transversal, com dados do Registro Via Crucis para o Tratamento do Infarto do Miocárdio (VICTIM), realizado de abril a novembro de 2017 com indivíduos com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com IAMcSST em um hospital público e três privados. Analisaram-se a ocorrência de orientação nutricional e a sua qualidade com base nas diretrizes atuais e por meio de aplicação de questionários, sendo adotado nível de significância de 0,05.

Resultados: Foram avaliados 188 voluntários, sendo 80,3% do serviço público. Dentre os entrevistados, 57,6% da rede pública e 70,3% da privada receberam orientação nutricional intra-hospitalar ($p = 0,191$). O registro dessa prática em prontuário foi menor no serviço público (2,6% versus 37,8%; $p < 0,001$). Verificou-se o predomínio das orientações restritivas, sobretudo de sal e gorduras, 52,3% e 70,3% no público e no privado, respectivamente ($p = 0,064$). Quanto à inserção de alimentos cardioprotetores, pacientes da rede privada foram mais beneficiados, principalmente quanto ao consumo de frutas e verduras/legumes (48,6% versus 13,2%, $p < 0,001$). Entre aqueles que receberam orientação, o conhecimento nutricional foi maior no sistema privado (68,2% versus 26,3%, $p < 0,001$).

Conclusão: A orientação nutricional intra-hospitalar para o IAMcSST em Sergipe apresenta baixa qualidade em ambos os serviços de saúde, sobretudo no público. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):260-269)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Educação em Saúde/métodos; Dieta Saudável; Comportamento de Redução dos Riscos; Disparidades em Assistência à Saúde; Apoio Nutricional; Hospitais Públicos; Hospitais Privados.

Correspondência: Ticiane Clair Remacre Munareto Lima

Universidade Federal de Sergipe – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Rua Cláudio Batista, s/n. CEP 49060-108, Cidade Nova, Aracaju, Sergipe - Brasil

E-mail: ticiane.nutricionista@gmail.com

Artigo recebido em 25/06/2018, revisado em 08/10/2018, aceito em 24/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190124

Abstract

Background: Having appropriate dietary habits is part of the recommendations after ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI), however, the quality of intra-hospital nutritional counseling in the different health services has been minimally explored.

Objective: To evaluate the quality of intra-hospital nutritional counseling among patients with STEMI in the public and private health systems in Sergipe.

Methods: A cross-sectional, with data from the Via Crucis for the Treatment of Myocardial Infarction (VICTIM) Register, conducted from April to November of 2017, with individuals aged ≥ 18 years diagnosed with STEMI, in one public health service hospital and three private hospitals. The occurrence and quality of nutritional counseling were analyzed based on current guidelines and the administration of questionnaires. A significance level of 0.05 was adopted.

Results: A total of 188 patients were analyzed; 80.3% were from the public health service facility. Among the interviewees, 57.6% of the public health service, and 70.3% of the private hospital patients received intra-hospital nutritional counseling ($p = 0.191$). The documentation of this practice, in medical records, was lower in the public service (2.6% vs. 37.8%, $p < 0.001$). A predominance of restrictive orientations was found in the public and private sectors, mainly regarding salt and fat, 52.3% and 70.3% respectively ($p = 0.064$). Patients from the private service were more counseling to introduce of cardioprotective foods, mainly fruit, vegetable/legume consumption (48.6% vs. 13.2%, $p < 0.001$). Among those who received counselling, nutritional knowledge was higher in the private sector (68.2% vs. 26.3%, $p < 0.001$).

Conclusion: The intra-hospital nutritional counseling provided to patients with STEMI, in Sergipe, still presents poor quality in both services, especially in the public health system. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):260-269)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Health Education/methods; Healthy Diet; Risk Reduction Behavior; Healthcare Disparities; Nutritional Support; Hospitals, Public; Hospitals, Private.

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

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo, com maior prevalência em países de média e baixa renda. No Brasil, elas são responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos anuais, e as doenças isquêmicas do coração são as principais causas dessa elevada mortalidade, merecendo destaque o infarto agudo do miocárdio (IAM) devido à sua magnitude e à severidade no prognóstico clínico.¹⁻⁵

Após o evento coronariano agudo, ações são necessárias para a prevenção secundária da doença, que devem consistir na adesão à terapia medicamentosa prescrita e em mudanças no estilo de vida, com ênfase na prática de atividade física programada, na adoção de hábitos alimentares saudáveis e na cessação do tabagismo.⁶⁻¹⁰

No decurso dos anos, mudanças no padrão alimentar foram destaque na prevenção e no tratamento das DCV em estudos epidemiológicos. Essas pesquisas reforçaram que uma dieta com isenção de ácidos graxos trans, restrição de gordura saturada, sal e bebidas alcoólicas, e aumento da fibra alimentar com predomínio de cereias integrais, frutas, vegetais e hortaliças propiciou benefícios cardioprotetores associados à diminuição de desfechos cardiovasculares importantes.¹¹⁻¹⁵

Diretrizes e indicadores de qualidade relacionados ao IAM recomendam que essas mudanças alimentares sejam orientadas pelos profissionais da saúde ainda no período intra-hospitalar. Essa conduta contribui para o fortalecimento da autonomia do indivíduo e promove maior consciência sobre o seu papel em relação à própria saúde, além de direcionar o paciente nas escolhas alimentares e aumentar o seu conhecimento nutricional.^{7,9,16-20}

Estudos prévios abordam a existência de disparidades na qualidade assistencial entre o serviço público e o privado de saúde, relacionadas ao tempo para a realização de

exames e à utilização de medicamentos cardiovasculares.^{21,22} Essa constatação é preocupante, uma vez que aproximadamente 72% da população brasileira depende exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS).²³ Entretanto, o tipo de assistência prestada pelos profissionais da saúde referente à orientação nutricional é pouco explorado, e ainda não se sabe sobre as eventuais diferenças na qualidade dessa orientação no ambiente intra-hospitalar entre os dois serviços de saúde.

Desse modo, este estudo objetiva avaliar a qualidade da orientação nutricional recebida no ambiente intra-hospitalar entre os pacientes com IAMcSST assistidos pelos serviços público e privado de saúde em Sergipe.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa, que utilizou dados do Registro VICTIM, pesquisa que visa avaliar a qualidade assistencial prestada aos pacientes com IAMcSST das redes pública e privada de saúde em Sergipe. A coleta de dados ocorreu de abril a novembro de 2017, nos quatro únicos hospitais do estado com capacidade para realizar angioplastia primária, todos situados na capital Aracaju, sendo um com cobertura do SUS e três com cobertura privada.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de IAMcSST confirmado pelo eletrocardiograma, de acordo com os critérios definidores propostos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.²⁴ Foram excluídos: os indivíduos que evoluíram para óbito antes de realizarem todas as etapas do estudo; os que não caracterizaram a Via Crucis, ou seja, não percorreram o trajeto desde o início dos sintomas até a chegada ao hospital com capacidade de realizar angioplastia, por terem apresentado o IAMcSST já dentro do hospital; os que não aceitaram participar de alguma etapa da pesquisa; aqueles

cujo evento agudo de IAMcSST foi caracterizado como reinfarto (ocorreu dentro de 28 dias do infarto incidente); os pacientes que apresentaram mudança de diagnóstico durante a internação; os atendidos por convênio em hospital filantrópico; e aqueles com quem não foi possível o contato via telefone em até sete dias após a alta hospitalar.

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS) sob o parecer nº 2.099.430. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A coleta de dados foi realizada em duas etapas: no ambiente hospitalar e após a alta por entrevista telefônica. No hospital, utilizou-se o instrumento próprio do estudo, o CRF (*Case Report Form*) composto por variáveis sócio demográficas, história patológica pregressa, fatores de risco cardiovasculares, exame físico de admissão e orientação nutricional registrada em prontuários clínicos.

A segunda etapa da pesquisa foi feita mediante contato com os pacientes via ligação telefônica, em até sete dias corridos após a alta hospitalar. Esse intervalo foi determinado após o estudo-piloto e levou em consideração a necessidade de imediata entrevista com eles. Nesse momento, foi avaliada a ocorrência de orientação nutricional durante o período de hospitalização, mesmo que esta não tivesse sido registrada em prontuário pelo profissional da saúde. Além disso, foi aplicada a escala de conhecimento nutricional *National Health Interview Survey Cancer Epidemiology* adaptada para o referido estudo.²⁵

Nessa ocasião, também foi avaliada a qualidade da orientação nutricional intra-hospitalar mediante um questionário com perguntas fechadas pautado nos itens propostos nas diretrizes.^{9,18,26,27} As categorias de respostas foram “orientado”, “não orientado” e “não sei”. Observou-se, ainda, a presença ou não de recomendação sobre prática de atividade física após o IAM, conforme estabelecido nas diretrizes citadas anteriormente.

O estado nutricional dos pacientes foi obtido pelo índice de massa corporal (IMC), calculado por meio da relação do peso (kg) pela altura ao quadrado (m²) e classificado conforme os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁸

Análise estatística

Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade amostral. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram descritas em média e desvio-padrão, e as que não apresentaram distribuição normal foram apresentadas por intermédio de mediana e intervalo interquartil. Em seguida, utilizou-se o teste T de Student ou o teste de Mann-Whitney para os grupos independentes, de acordo com o padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, foram usadas frequência absoluta e porcentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, aplicou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando mais adequado. Como referência, o nível de significância de 5% foi observado. Um planejamento

amostral a fim de detectar diferenças de magnitude média entre as amostras dos serviços público e privado de saúde foi estabelecido, com significância de 1% e poder de 90% para comparações entre esses dois grupos. Como também foram utilizados testes não paramétricos para se obter o mesmo poder de teste, foi estabelecida correção de 0,864.²⁹ Na coleta, a amostra final manteve-se na proporção similar ao estabelecido inicialmente ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,912$), preservando as condições iniciais de poder, o nível de significância e o desenho, além de conservar o intuito preestabelecido de detectar apenas diferenças de magnitude média entre os dois grupos (público x privado). O programa SPSS for Windows Versão 17 foi utilizado para a análise estatística.

Resultados

Foram analisados 188 pacientes, dos quais 80,3% foram atendidos pelo serviço público, e 19,7%, pelo serviço privado de saúde do estado de Sergipe.

Características sociodemográficas

Os pacientes atendidos pelo serviço público apresentaram significativo predomínio de etnia não branca; menor classe social, com prevalência das classes D/E; e menor escolaridade (Tabela 1).

Características clínicas

Comparando os pacientes atendidos pelos dois serviços de saúde, observou-se que ambos os grupos apresentaram características clínicas semelhantes. A exceção foi o fator de risco “tabagismo”, em que os pacientes atendidos pelo serviço público apresentaram, significativamente, maior hábito de fumar (35,1% versus 13,5%; $p = 0,010$). Já para o histórico de IAM prévio, os pacientes atendidos pelo serviço privado de saúde apresentaram maior prevalência desse episódio (Tabela 2).

Orientação nutricional intra-hospitalar

De acordo com a amostra total, o contato com os pacientes foi realizado em 5 dias (IIQ 3-6 dias); quando analisado somente os do serviço público, a mediana foi de 4 dias (IIQ 4-6 dias), e no privado, de 5 dias (IIQ 3-6 dias).

Apesar de a maioria dos pacientes ter declarado que recebeu orientação nutricional intra-hospitalar, apenas 9,6% dessa conduta foi registrada em prontuário. No geral, de acordo com o relato dos pacientes, o médico foi o profissional da saúde que mais concedeu informações sobre a alimentação (85,8%) (Tabela 3).

Em comparação com o serviço público, maior contingente de pacientes do serviço privado relatou ter recebido orientação nutricional tanto verbal como escrita. Comparando os profissionais que concederam essas informações, o nutricionista foi significativamente mais mencionado pelos pacientes do serviço privado (50% versus 11,5%; $p < 0,001$). Constatou-se, também, que no serviço privado ocorreu mais registro de orientação nutricional em prontuário (37,8% versus 2,6%; $p < 0,001$) e de pacientes que haviam recebido aconselhamento nutricional previamente à internação (64,9% versus 33,8%; $p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes com IAMcSST atendidos nos hospitais de Sergipe de acordo com o tipo de serviço (público x privado)

Variáveis	Total (188)	Público (151)	Privado (37)	Valor de p
Idade, anos (média ± DP)	61,5 ± 11,7	61,3 ± 11,7	62,5 ± 11,7	0,798 ^T
Sexo masculino, n(%)	126 (67,0)	98 (64,9)	28 (75,7)	0,246 ^Q
Etnia, n(%)				
Branco	70 (37,2)	48 (31,8)	22 (59,5)	0,002 ^Q
Não branco	118 (62,8)	103 (68,2)	15 (40,5)	
Classe social, n(%) [*]				
A/B	11 (6,0)	2 (1,4)	9 (25,7)	< 0,001 ^Q
C	30 (16,5)	15 (10,2)	15 (42,9)	
D/E	141 (77,5)	130 (88,4)	11 (31,4)	
Escolaridade, n(%)				
Ensino Fundamental ou inferior	130 (69,1)	122 (80,8)	8 (21,6)	< 0,001 ^Q
Ensino Médio	38 (20,2)	20 (13,2)	18 (48,6)	
Ensino Superior ou pós-graduação	20 (10,6)	9 (6,0)	11 (29,7)	
Estado civil, n(%)				
Solteiro	12 (6,4)	10 (6,6)	2 (5,4)	1,000 ^Q
Casado/mora com companheiro	129 (68,6)	103 (68,2)	26 (70,3)	
Divorciado/viúvo	47 (25,0)	38 (25,2)	9 (24,3)	

DP: desvio padrão; T: test T para amostras independentes; Q: teste qui-quadrado. *Classificação social (IBGE, 2010) conforme renda familiar dos pacientes: A, acima de 20 salários mínimos; B, 10 a 20 salários mínimos; C, 4 a 10 salários mínimos; D, 2 a 4 salários mínimos; E, até 2 salários mínimos.

Tipos de orientação nutricional intra-hospitalar autorreferida

Quando comparados ao serviço público de saúde, maior número de pacientes do serviço privado mencionou receber orientações sobre restrição de embutidos ($p < 0,001$), carboidratos refinados ($p = 0,008$) e bebidas alcoólicas ($p = 0,002$), além de inserção de leites e derivados desnatados ($p = 0,01$), preparações grelhadas, cozidas e no vapor ($p < 0,001$), peixes ($p < 0,001$), azeite de oliva extravirgem ($p = 0,035$), frutas, legumes e verduras ($p < 0,001$), e grãos integrais e fibras ($p = 0,001$) (Figura 1).

Quanto às orientações gerais, os pacientes do serviço privado de saúde também declararam receber maior incentivo a prática atividade física ($p = 0,02$), ingerir água ($p < 0,001$) e evitar jejum prolongado ($p < 0,001$) (Figura 1).

Em ambos os serviços de saúde, verificou-se o predomínio das orientações restritivas, sobretudo de sal e alimentos salgados, e de gorduras e frituras com prevalência de 52,3% e 70,3% no público e no privado, respectivamente ($p = 0,064$) (Figura 1).

Relação entre a orientação nutricional intra-hospitalar autorreferida e o conhecimento nutricional

Entre os pacientes que foram orientados, observou-se que o conhecimento nutricional foi maior no serviço privado, quando comparado ao público. Contudo, entre os pacientes não orientados, não foram verificadas diferenças no nível de conhecimento nutricional entre os serviços público e privado de saúde (Tabela 4).

Discussão

O principal achado da investigação foi a subutilização da orientação nutricional intra-hospitalar para portadores de IAMcSST, tanto no serviço privado como, sobretudo, no público. Neste último, constatou-se, ainda, que o registro em prontuário da referida orientação é praticamente inexistente. Essa constatação é preocupante, uma vez que a mudança do hábito alimentar faz parte do conjunto de recomendações classe 1 para o paciente pós-IAM e, se incentivada ainda no ambiente intra-hospitalar, aumenta significativamente a chance de adesão a essa terapia, devido ao alerta coronariano recente.^{9,16,17,19,20,26}

No cenário ideal, a orientação nutricional deveria continuar a ser oferecida mesmo após a alta hospitalar, porque reforçaria o trabalho desenvolvido nesse ambiente. Todavia, com a fragilização atual na estrutura da contrarreferência no país, é patente que os indivíduos que dependem exclusivamente do SUS carecem de facilidade logística para a execução dessa prática. Nesse contexto, a existência de orientação nutricional intra-hospitalar adequada poderia, em tese, suprir parcialmente tal deficiência.³⁰⁻³²

Além dessas constatações, verificou-se que o médico foi o profissional que mais atuou, concedendo as ditas orientações. Esse fato pode ser interpretado, pelo menos, de duas maneiras: inexistência ou falta de comunicação entre a equipe multiprofissional na instituição onde se encontrava o paciente e conduta de repassar as importantes orientações quanto à mudança do estilo de vida apenas no momento da alta hospitalar, rotineiramente realizada pelo médico.

Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes com IAMcSST atendidos nos hospitais de Sergipe de acordo com o tipo de serviço (público x privado)

Variáveis	Total (188)	Público (151)	Privado (37)	Valor de p
PAS, mm Hg [†]	140 (128-160)	140 (128-160)	140 (123-160)	0,909 [#]
PAD, mm Hg [†]	86 (80-92)	84 (79-92)	90 (79-96)	0,190 [#]
FC, batimentos/min [‡]	85 (72-98)	85 (72-97)	80 (68-100)	0,849 [#]
Score GRACE	136 (119-157)	135 (119-155)	142 (117-168)	0,228 [#]
Score GRACE, n(%)				
< 140 (baixo risco)	98 (55,1)	81 (57,0)	17 (47,2)	0,349 ^{**}
≥ 140 (alto risco)	80 (44,9)	61 (43,0)	19 (52,8)	
Killip, n(%)				
I	169 (90,4)	139 (92,1)	30 (83,3)	0,108 ^{**}
II	12 (6,4)	9 (6,0)	3 (8,3)	
III	5 (2,7)	3 (2,0)	2 (5,6)	
IV	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (2,8)	
Fatores de risco cardiovasculares, n(%)				
História familiar de DAC precoce [§]	70 (37,2)	53 (35,1)	17 (45,9)	0,256 ^{**}
Hipertensão arterial sistêmica	129 (68,6)	103 (68,2)	26 (70,3)	1,000 ^{**}
Dislipidemia	76 (40,4)	57 (37,7)	19 (51,4)	0,139 ^{**}
Diabetes melito	60 (31,9)	48 (31,8)	12 (32,4)	1,000 ^{**}
Tabagismo	58 (30,9)	53 (35,1)	5 (13,5)	0,010 ^{**}
História clínica, n(%)				
AVC prévio ^{//}	20 (10,6)	17 (11,3)	3 (8,1)	0,769 ^{††}
Infarto agudo do miocárdio prévio	12 (6,4)	6 (4,0)	6 (16,2)	0,015 ^{**}
Insuficiência cardíaca	7 (3,7)	6 (4,0)	1 (2,7)	1,000 ^{††}
ICP prévia [¶]	10 (5,3)	5 (3,3)	5 (13,5)	0,027 ^{**}
Diagnóstico nutricional, n(%)				
Baixo peso	3 (1,6)	2 (1,5)	1 (2,9)	0,171 ^{**}
Eutrófico	64 (37,6)	53 (39,3)	11 (31,4)	
Sobrepeso	70 (41,2)	58 (43,0)	12 (34,3)	
Obesidade	33 (19,4)	22 (16,3)	11 (31,4)	

(*) PAS: pressão arterial sistólica; (†) PAD: pressão arterial diastólica; (‡) FC: frequência cardíaca; (§) DAC: doença arterial coronariana; (//) AVC: acidente vascular periférico; (¶) ICP: intervenção coronariana percutânea; (#) Teste Mann-Whitney. (***) Teste qui-quadrado; (††) Teste exato de Fisher.

As diretrizes atuais indicam que a orientação nutricional deve ser realizada e incentivada por toda a equipe multiprofissional especializada envolvida no cuidado ao paciente, composta por cardiologista, enfermeiro, nutricionista e outros profissionais, com o objetivo de promover educação em saúde ao paciente e incentivar a mudança de hábitos relacionados ao estilo de vida.^{9,16,20,26} Em situações mais específicas, o nutricionista da equipe pode intervir com orientações mais individualizadas, por ser o profissional mais habilitado para tal conduta.

Outro achado importante foi a disparidade na qualidade da orientação nutricional entre os serviços público e privado de saúde. A observação dos elementos constituintes das orientações concedidas revela que os usuários do serviço privado foram privilegiados, sobretudo, com a inserção de alimentos considerados cardioprotetores. Ressalta-se que esse tipo de orientação faz parte das recomendações nutricionais preconizadas atualmente.^{7,9,10,26,27}

Apesar de os pacientes do serviço privado terem declarado receberem mais orientação nutricional do que os do serviço público, ambos obtiveram menos de 50% na maioria dos itens analisados. Essa baixa prevalência evidencia que o momento do repasse das informações para o paciente e/ou acompanhante ainda necessita de uma atenção maior dos profissionais da saúde nos dois serviços, uma vez que a mudança dos hábitos alimentares está relacionada com o efeito cardioprotetor.^{7,11,14,15}

O Lyon Diet Heart Study, um dos estudos pioneiros com sobreviventes de IAM, feito por Lorgeril et al.,¹¹ evidenciou que a adesão a uma dieta rica em frutas, legumes e ácido α -linolênico, além de ter baixo teor de gorduras saturadas e sal, pode diminuir até 70% das mortes por doenças cardíacas, tendo ainda um efeito cardioprotetor de até 4 anos após o primeiro IAM. Mais recentemente, Miller et al.¹⁵ demonstraram, mediante o estudo Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE),

Tabela 3 – Presença da orientação nutricional registrada pelos profissionais e autorreferida pelos pacientes com IAMcSST atendidos nos hospitais de Sergipe de acordo com o tipo de serviço (público x privado)

Orientação nutricional	Total (188)	Público (151)	Privado (37)	Valor de p
Orientação nutricional autorreferida pelo paciente, n(%)*	113 (60,1)	87 (57,6)	26 (70,3)	0,191**
Forma de repasse da orientação, n(%)*				
Somente verbal	63 (55,8)	50 (57,5)	13 (50,0)	0,288**
Somente escrita	38 (44,2)	33 (37,9)	5 (19,2)	0,064***
Verbal + escrita	12 (10,6)	4 (4,6)	8 (30,8)	< 0,001***
Profissional que orientou, n(%)*				
Médico	97 (85,8)	77 (88,5)	20 (76,9)	0,196**
Nutricionista	23 (20,4)	10 (11,5)	13 (50,0)	< 0,001**
Outros	3 (2,7)	3 (3,4)	0 (0,0)	1,000***
Orientação registrada em prontuário, n(%)	18 (9,6)	4 (2,6)	14 (37,8)	< 0,001**
Profissional que registrou a orientação em prontuário, n(%)				
Nutricionista	9 (50,0)	0 (0)	9 (64,3)	0,082***
Médico	9 (50,0)	4 (100)	5 (35,7)	
Orientação prévia à internação, n(%)	75 (39,9)	51 (33,8)	24 (64,9)	0,001**

*Informações declaradas pelo próprio paciente após a alta hospitalar, via ligação telefônica; **Teste qui-quadrado; ***Teste exato de Fisher.

realizado em 18 países, que o consumo diário de frutas, vegetais e leguminosas foi inversamente associado ao aparecimento de DCV, sobretudo IAM, e mortalidade cardiovascular.

A baixa prevalência da orientação nutricional na rede pública pode ter sido afetada pela menor concentração de profissionais da saúde nesse tipo de serviço. Isso porque, apesar de o SUS atender a maior parte da população brasileira, atualmente, a rede privada de saúde apresenta três vezes mais médicos à sua disposição.³³ Em relação às outras profissões, em Sergipe, esse cenário não é diferente. Apesar de o hospital que presta serviço público apresentar maior quantitativo de leitos em comparação aos da rede privada de saúde, observou-se menor número de nutricionistas na assistência hospitalar desse serviço, fato que vai de encontro ao estabelecido na resolução do Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) n. 600/2018.³⁴ Esse menor quantitativo de profissionais para uma alta demanda pode afetar o cuidado integral do paciente e, conseqüentemente, a qualidade da orientação nutricional.

A maneira como a orientação foi repassada pode ter sido outro ponto que influenciou na baixa prevalência da orientação nutricional no serviço público, uma vez que a maioria dos entrevistados desse serviço relataram que ela foi feita verbalmente. Por outro lado, muitos daqueles que receberam as recomendações de modo escrito informaram que elas eram sucintas, precárias e desprovidas de linguagem verbal, dificultando a compreensão. Diante disso, não se deve deixar de especular que tais acontecimentos tenham dificultado a lembrança dos pacientes nas entrevistas da presente investigação.

De modo geral, verificou-se o predomínio, em ambos os serviços, de orientações proibitivas (restrição de sal e/ou alimentos salgados e restrição de gorduras e frituras).

Essa constatação se deve, provavelmente, à maior praticidade de tal conduta e ao fato de ela ter sido realizada, na maioria das vezes, pelo médico. Sabe-se que a promoção da inserção e/ou substituição de alimentos na dieta requer um conhecimento mais aprofundado sobre as características dos nutrientes, cuja capacitação fica ao encargo do nutricionista.^{35,36} Essa atitude, advinda de uma orientação nutricional incompleta ou até mesmo da ausência dela, acaba não educando o paciente para realizar trocas alimentares saudáveis, o que pode comprometer o estado nutricional pela restrição de suas opções alimentares.

Além disso, durante a coleta, percebeu-se que a maioria dos entrevistados não sabia o que, de fato, as orientações significavam, mas apenas conheciam, de maneira geral, o que deveriam restringir, sem uma lista específica com os alimentos.

Resultados semelhantes foram encontrados por Gomes et al.,³⁶ os quais constataram que as orientações repassadas na consulta pelos profissionais de saúde da família aos usuários com hipertensão e/ou diabetes melito foram simplistas ou insuficientes. Não havia o detalhamento das explicações, com maior prevalência de recomendações proibitivas, sem levar em conta hábitos cotidianos dos sujeitos e sem estabelecer um diálogo participativo com os mesmos.

Em relação ao conhecimento nutricional, observa-se que, entre os pacientes orientados, ele foi maior no serviço privado de saúde. Esse resultado leva à reflexão sobre a possível influência positiva do nível de escolaridade na assimilação das informações repassadas, sem, entretanto, deixar de lembrar que o conhecimento nutricional também é construído por informações ao longo de toda a vida. A maioria dos pacientes do serviço privado já tinha recebido algum tipo de orientação nutricional prévia à internação, fator que também pode ter influenciado nesse resultado.^{37,38}

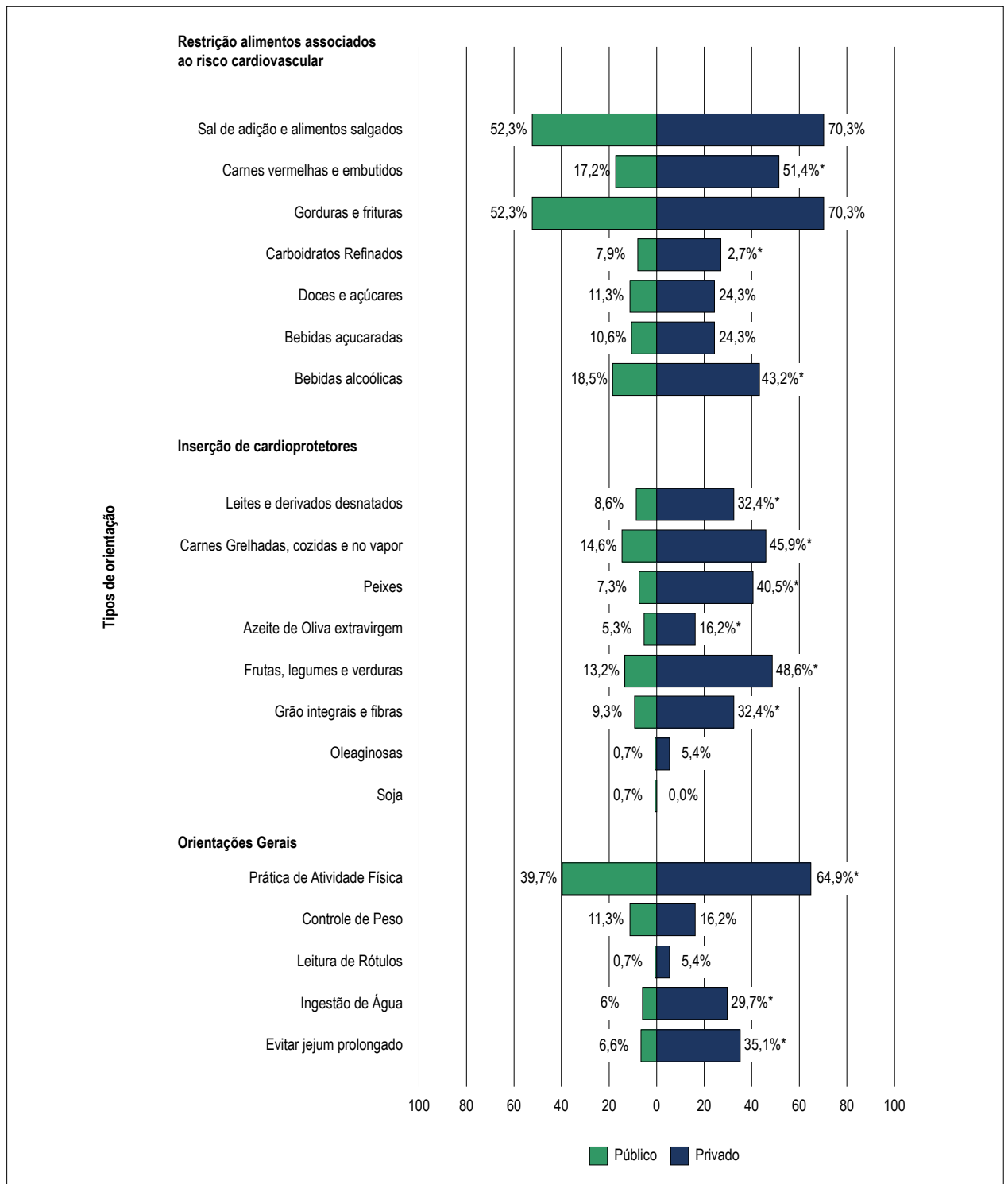


Figura 1 – Tipos de orientação nutricional intra-hospitalar autorreferida pelos pacientes com IAMcST atendidos nos hospitais de Sergipe de acordo com o tipo de serviço (público x privado). (*) $p < 0,05$; Teste exato de Fisher.

Vale ressaltar que, embora a orientação nutricional facilite a melhora do conhecimento nutricional, este último, de acordo com o modelo conhecimento-atitude-comportamento, não é condição única para a adesão às práticas alimentares saudáveis,

podendo não provocar mudanças positivas significativas no comportamento alimentar. Entretanto, não se pode negar que ter o conhecimento nutricional facilita o início das fases de contemplação da mudança do comportamento do indivíduo.^{38,39}

Tabela 4 – Relação entre a orientação nutricional intra-hospitalar autorreferida e o conhecimento nutricional nos pacientes com IAMcSST atendidos nos hospitais em Sergipe de acordo com o tipo de serviço (público x privado)

Nível de conhecimento nutricional	Pacientes orientados (102)		p valor	Pacientes não orientados (68)		Valor de p
	Público	Privado		Público	Privado	
Baixo, n(%)	21 (26,3)	1 (4,5)	0,001*	14 (23,7)	0 (0)	0,240*
Moderado, n(%)	38 (47,5)	6 (27,3)		23 (39,0)	4 (44,4)	
Alto, n(%)	21 (26,3)	15 (68,2)		22 (37,3)	5 (55,6)	

*Teste qui-quadrado.

Esse cenário preocupante de subutilização da orientação nutricional intra-hospitalar pode ser modificado com a adoção de condutas simples na rotina de trabalho da equipe multiprofissional. Melhorar a comunicação, dedicar maior tempo e atenção às informações concedidas ao paciente e, em conjunto, entregar recomendações escritas individualizadas e com qualidade, para complementar e fixar a orientação, são medidas simples, de baixo custo e que podem levar a um desfecho clínico positivo.^{36,40}

Além disso, o fato de o momento de alta hospitalar ser geralmente de muita ansiedade para o paciente e os familiares pode acabar dificultando a assimilação da informação. Desse modo, a orientação nutricional não precisa ser restrita a esse momento, mas sim realizada durante todo o período intra-hospitalar, o que evitará também que o paciente receba alta antes de ser orientado.

É importante frisar ainda a necessidade de melhor vinculação entre os diferentes níveis assistenciais para a garantia do cuidado integral ao paciente cardíaco. Assim, o preparo adequado dos profissionais da saúde para a realização da contrarreferência e a melhor qualidade do serviço assistencial especializado para atender a demanda são fundamentais para o sucesso do encaminhamento.

Limitações

Algumas limitações inerentes à comunicação de orientações merecem ser destacadas, como: (1) muitas informações foram autorreferidas, ou seja, dependiam da memória do entrevistado, que pode ter sido influenciada por alguns fatores independentes como nível de escolaridade e condição clínica na hora da entrevista. Além disso, muitos pacientes eram idosos, o que pode levar a um viés de memória maior; e (2) devido a uma parte da pesquisa ser realizada pelo telefone, o contato com alguns pacientes foi comprometido, pela dificuldade de compreensão ou por problemas de saúde, como deficiência auditiva ou mental.

Com o intuito de diminuir as limitações da pesquisa, foi realizado um estudo-piloto previamente à coleta dos dados, com o objetivo de identificar o intervalo de tempo ideal para a realização da ligação telefônica e diminuir as perdas pela memória, além de padronizar as questões da entrevista para que todos os pacientes, independentemente do nível socioeconômico, entendessem os pontos levantados.

Conclusão

Os resultados dessa pesquisa demonstram a falta de registro em prontuário da orientação nutricional intra-hospitalar, bem

como a baixa qualidade dessa orientação concedida aos pacientes com IAMcSST em ambos os serviços de saúde em Sergipe, sobretudo no público.

Vale ressaltar que esses dados podem não representar apenas a realidade do estado de Sergipe, mas também uma situação nacional, que necessita ser melhor investigada a fim de proporcionar melhorias na qualidade do serviço de saúde como um todo no país, principalmente da orientação nutricional intra-hospitalar. Embora seja de baixo custo, essa é uma ação pouco realizada até então e, se alcançada de maneira equânime, poderá ser muito favorável para o aumento do conhecimento nutricional e do prognóstico clínico dos pacientes com IAMcSST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima TCRM, Silva DG, Oliveira JC, Oliveira LCS, Arcelino LAM, Oliveira JC, Sousa ACS, Barreto Filho JAS; Obtenção de dados: Lima TCRM, Oliveira JC, Oliveira LCS, Arcelino LAM, Oliveira JC; Análise e interpretação dos dados: Lima TCRM, Silva DG, Barreto IDC, Sousa ACS, Barreto Filho JAS; Análise estatística: Lima TCRM, Barreto IDC; Obtenção de financiamento: Oliveira JC, Oliveira LCS, Oliveira JC, Barreto Filho JAS; Redação do manuscrito: Lima TCRM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva DG, Barreto IDC, Oliveira JC, Oliveira LCS, Arcelino LAM, Oliveira JC, Sousa ACS, Barreto Filho JAS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, chamada pública nº14/2013.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Ticiane Clair Remacre Munareto Lima pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 2099.430. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011 [citado 15 dez. 2018]. Disponível em: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
2. Caluza ACV, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. ST-Elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public health care system. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):1040-8.
3. Huguenin FP, Pinheiro RS, Almeida RMVR, Catelli AF. Characterization of the variation of health care taking into account the costs of hospital admissions for acute myocardial infarction in Brazilian Unified Health System. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2016;19(2):229-42.
4. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):116-28.
5. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization; 2017 [citado 15 dez. 2018]. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
6. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. Diretriz sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2):1-31.
7. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. *The BLITZ-4 Registry.* *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(12):1548-56.
8. Sandesara PB, Lambert CT, Gordon NF, Fletcher GF, Franklin BA, Wenger NK, et al. Cardiac rehabilitation and risk reduction: time to “rebrand and reinvigorate”. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(4):389-95.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
10. Falud AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
11. Lorigeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction final report of the Lyon diet heart study. *Circulation.* 1999;99(6):779-85.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
13. Chen ST, Maruthur NM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk results from the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):484-9.
14. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014;5(3):330S-6S.
15. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390(10107):2037-49.
16. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, et al. Task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;37(3):267-315.
18. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(22):e505-29.
19. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1-23.
20. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(1):34-59.
21. Ferreira GMTM, Correia LC, Reis H, Ferreira Filho CB, Freitas F, Ferreira GM, et al. Increased Mortality and Morbidity Due to Acute Myocardial Infarction in a Public Hospital, in Feira de Santana, Bahia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):97-99.
22. Nunes BP, Thumé E, Tomasi E, Duro SMS, Facchini LA. Socioeconomic inequalities in the access to and quality of health care services. *Rev Saúde Pública.* 2014;48(6):968-76.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências no Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
24. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2 Supl 1):1-105.
25. Scagliusi FB, Polacow Vo, Cordás TA, Coelho D, Alvarenga M, Philippi ST, et al. Translation, adaptation and psychometric evaluation of the National Health Interview Survey Cancer Epidemiology Nutrition Knowledge Scale. *Rev Nutr.* 2006;19(4):425-36.
26. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
27. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad M H, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Supl 1):1-22.
28. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO consultation; 2000. (WHO Technical Report Series 894).
29. Randles RH, Wolfe DA. Introduction to the theory of nonparametric statistics. New York: Wiley; 1979.

30. Almeida PF, Giovanella L, Mendonça MHM, Escorel S. Challenges for healthcare coordination: strategies for integrating levels of care in large cities. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(2):286-98.
31. Erdmann AL, Lanzoni GMM, Callegaro GD, Baggio MA, Koerich C. Compreendendo o processo de viver significado por pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. *Rev Latino-Am Enferm*. 2013;21(1):8 telas.
32. Cunha KS, Erdmann AL, Higashi GDC, Baggio MA, Kahl C, Koerich C, et al. Myocardial revascularization: unveiling strategies in reference and counter reference in primary health care. *Rev Baiana Enferm*. 2016;30(1):295-304.
33. Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AG, Miotto BA, Mainardi GM, Matijasevich A, et al. Demografia médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. São Paulo: Conselho Federal de Medicina; 2015.
34. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução CFN nº 600, de 25 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre a definição das áreas de atuação do nutricionista e suas atribuições, indica parâmetros numéricos mínimos de referência, por área de atuação, para a efetividade dos serviços prestados à sociedade e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 23 de maio de 2018; Seção 1. p. 1-55.
35. Sialvera TE, Papadopoulou A, Efstathiou SP, Trautwein EA, Ras RT, Kollia N, et al. Structured advice provided by a dietitian increases adherence of consumers to diet and lifestyle changes and lowers blood low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol: the increasing adherence of consumers to diet & lifestyle changes to lower (LDL) cholesterol (ACT) randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. 2017;31(2):197-208.
36. Gomes MF, Santos RSAF, Fontbonne A et al. Orientações sobre alimentação ofertadas por profissionais da estratégia de saúde da família durante as consultas aos hipertensos e diabéticos. *Rev APS*. 2017;20(2):203-11.
37. Assis MM, Penna LF, Neves CM, Mendes APCC, Oliveira RM, Pereira Netto M. Avaliação do conhecimento nutricional e comportamento alimentar após educação alimentar e nutricional em adolescentes de Juiz de Fora – MG. *HU Revista*. 2014;40(3-4):135-43.
38. Barbosa LB, Vasconcelos SML, Correia LOS, Ferreira RC. Nutrition knowledge assessment studies in adults: a systematic review. *Cien Saude Colet*. 2016;21(2):449-62.
39. Aldrich L. Consumer use of information: implications for food policy. Washington, DC: USDA; 1999. (Agricultural Handbook Report; 715).
40. Schneider S, Diehl K, Bock C, Herr RM, Mayer M, Görig T. Modifying health behavior to prevent cardiovascular diseases: a nationwide survey among german primary care physicians. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4218-32.



Falta de Aconselhamento Nutricional durante Hospitalização

The Lack of Nutritional Counseling during Hospitalization

Luiza Antoniazzi^{1b}

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

Minieditorial referente ao artigo: Qualidade da Orientação Nutricional Intra-hospitalar em Pacientes com IAMcSST das Redes Pública e Privada de Saúde em Sergipe: Registro (VICTIM)

Durante o acompanhamento nutricional de indivíduos hospitalizados, o nutricionista realiza o diagnóstico, prescrição dietética, supervisiona a distribuição das dietas e avalia sua aceitação, além de realizar aconselhamento nutricional para que os pacientes compreendam como um padrão dietético específico pode ser mais adequada tendo em conta os seus diagnósticos e estado nutricional. Segundo a Resolução 600 de 2018 do Conselho Federal de Nutricionistas, o número de profissionais necessários é 1 a cada 15 leitos de alta complexidade e a cada 30 leitos de média complexidade.¹

Lima et al.,² em um artigo publicado nesta edição, avaliaram se era realizado aconselhamento nutricional no ambiente hospitalar para pacientes que haviam sofrido Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a qualidade dessa orientação. Segundo eles, 57,6% dos indivíduos internados na rede pública e 70,3% na rede privada, em Sergipe, receberam aconselhamento nutricional intra-hospitalar.

Uma possível causa dessa baixa taxa de aconselhamento pode ser a quantidade de nutricionistas disponíveis nas instituições hospitalares, que é mais baixa do que o previsto pela resolução.¹

Seta et al.,³ avaliaram, em 2010, oito hospitais públicos em quatro estados brasileiros, dos quais nenhum nutricionista relatou aconselhamento nutricional.³

Outro problema é a qualidade da orientação. É preciso verificar se ela atende às diretrizes para prevenir a ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

Nesse artigo, houve predomínio de diretrizes restritivas, principalmente quanto ao sal e gorduras. Os pacientes da rede privada foram mais beneficiados quanto à inserção de alimentos cardioprotetores, principalmente frutas e hortaliças.

A dieta preventiva após IAM requer adequação calórica e restrição calórica aplicada, quando necessário, para adequação do estado nutricional. É importante que os macronutrientes sejam adequados dentro da normalidade, levando-se em conta a restrição de gorduras saturadas e o equilíbrio entre as outras gorduras, conforme recomendado pelas diretrizes

sobre dislipidemia.⁴⁻⁶ Além disso, as recomendações atuais de prevenção de eventos cardiovasculares englobam uma dieta semelhante à mediterrânea: ingestão <5 g de sal por dia; 30-45 g de fibra por dia; consumo regular de frutas e legumes por dia; consumo diário regular de peixe e nozes sem sal, ingestão limitada de álcool, e desencorajamento do consumo bebidas adoçadas com açúcar.^{7,8}

A compreensão do comportamento alimentar é indispensável para aprofundar o conhecimento dos fatores determinantes do comportamento alimentar, que incluem uma gama complexa de fatores nutricionais, demográficos, sociais, culturais, ambientais e psicológicos. Diversos estudos apontam que o modelo transteórico,⁹ desenvolvido na década de 1980 por dois pesquisadores norte-americanos, James O. Prochaska e Carlo DiClemente,¹⁰ pode ser considerado um instrumento promissor para auxiliar a compreender a mudança comportamental relacionada à saúde e é amplamente utilizado em pesquisa e prática clínica. O modelo transteórico de mudança de comportamento tem cinco etapas. No estágio de pré-contemplação, ainda não foi considerada pelo indivíduo ou nenhuma mudança foi feita, não havendo intenção de adotá-la em um futuro próximo. No estágio da contemplação, o indivíduo começa a considerar a mudança comportamental, isto é, pretende mudar o comportamento no futuro, mas um prazo ainda não foi definido.

O indivíduo que toma a decisão, na fase chamada de preparação, pretende mudar seu comportamento no futuro próximo, por exemplo, no próximo mês. Geralmente, depois de superar tentativas anteriores frustradas, pequenas mudanças são feitas e um plano de ação é adotado, ainda não havendo um compromisso sério com o mesmo. Já os indivíduos em ação de fato alteraram seu comportamento, suas experiências ou seu ambiente para superar as barreiras previamente percebidas. Essas mudanças são visíveis e ocorreram recentemente, nos últimos seis meses, por exemplo. Na fase de manutenção, o indivíduo já mudou seu comportamento e o manteve por mais de seis meses.¹⁰

O estudo de Vieira et al.,¹¹ realizado com pacientes que passaram por angioplastia em um hospital especializado em cardiologia de São Paulo, identificou os estágios de mudança de comportamento em que se encontravam: 36% estavam em manutenção, 26% em preparação, 17% em pré-contemplação, 12% em ação e 9% em contemplação. É necessário que a equipe de nutrição crie estratégias adequadas de educação alimentar para os indivíduos em cada uma dessas etapas, a fim de promover a adesão a um plano alimentar mais favorável e a adequação do estado nutricional.

Um estudo buscou identificar mudanças de atitudes e hábitos em indivíduos da região norte do Paraná, após IAM

Palavras-chave

Hospitalização; Dieta Saudável; Redução do Risco; Pacientes Internados; Dietética.

Correspondência: Luiza Antoniazzi •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Lipid Unit. CEP 05402-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luiza.antoniazzi@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190172

ou angioplastia. As principais mudanças identificadas foram: aumento do número de refeições, aumento no consumo de frutas, redução no consumo de gorduras e frituras e uso do sal eiro na mesa. O número de pacientes que não realizavam atividade física diminuiu.¹²

É muito importante avaliar o alcance e a qualidade da orientação nutricional de forma a permitir a implementação de ações adequadas, já que o momento seguinte ao evento cardiovascular pode ser benéfico para se adotar mudanças dietéticas favoráveis.

Referências

1. Conselho Federal de Nutricionistas (CFN). Resolução cfn nº 600, de 25 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre a definição das áreas de atuação do nutricionista e suas atribuições, indica parâmetros numéricos mínimos de referência, por área de atuação, para a efetividade dos serviços prestados à sociedade e dá outras providências. Brasília, 2018.
2. Lima TC, Silva DG, Barreto ID, Oliveira JC, Oliveira LC, Arcelino La, et al. Quality of intra-hospital nutritional counseling in patients with STEMI in the public and private health networks of Sergipe: the VICTIM. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(2):260-269.
3. Seta MH, O'Dwyer G, Henriques P, Sales GLP. Cuidado nutricional em hospitais públicos de quatro estados brasileiros: contribuições da avaliação em saúde à vigilância sanitária de serviços Ciência & Saúde Coletiva. 2010;15(supl 3):3413-22.
4. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(2 supl 1):1-105.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
6. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 supl 1):1-76.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
8. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77.
9. Toral N, Slater B. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar Ciência & Saúde Coletiva. 2007;12(6):1641-50.
10. Prochaska JO, DiClemente C, Norcross JC. In search of how people change application to addictive behaviors. *Am Physiol.* 1992;47(9):1102-14.
11. Vieira LP, Nobre MR, Queiroz GC. Eating behavior and nutritional status in patients who underwent coronary angioplasty. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):281-7.
12. Gallo AM, Laurenti R. Mudança de hábitos e atitudes em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio e angioplastia primária. *Saúde.* 2014;40(2):59-66.



O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

Does the Mean Platelet Volume Decrease in the Presence of Coronary Artery Fistula?

Henrique Trombini Pinesi¹⁰ e Roberto Rocha C. V. Giraldez

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

Minieditorial referente ao artigo: O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

Há muito tempo sabe-se que a ativação plaquetária está envolvida na gênese de diversas doenças cardiovasculares, especialmente as síndromes coronarianas agudas e as demais doenças ateroscleróticas.¹ Estudos da década de 70 já demonstravam que a lesão endotelial era capaz de desencadear uma cascata de eventos inflamatórios que leva à ativação plaquetária e consequente trombose vascular.²

As plaquetas ativadas possuem um tamanho maior devido à sua atividade enzimática e metabólica aumentada.³ Essas observações levaram à realização de uma série de estudos que avaliaram a correlação entre o volume plaquetário médio (VPM) e as doenças cardiovasculares. A maioria desses estudos encontrou uma correlação positiva entre as variáveis com maior risco de eventos isquêmicos nos pacientes com VPM mais elevado.^{4,5} Esses estudos foram reproduzidos em diversas situações diferentes com resultados semelhantes. Apesar disso, eles nunca foram testados em ensaios clínicos de grande porte, como parte da tomada de decisão. Assim, não existe evidência robusta para utilizar o VPM, ou mesmo outros testes de atividade plaquetária mais complexos, na prática clínica diária como fator de risco cardiovascular até o momento atual.^{6,7}

Fístulas coronárias (FAC) são achados raros, estando presentes em cerca de 0,2% dos adultos submetidos à angiografia coronária.⁸ A principal etiologia é congênita, com um aumento recente da etiologia adquirida devido

ao maior número de procedimentos invasivos com o desenvolvimento da hemodinâmica.⁹

Na maior parte das vezes, elas são pequenas e clinicamente assintomáticas, não exigindo um tratamento específico. Em casos excepcionais, quando há drenagem para as câmaras direitas e o débito da fístula é alto, pode ocorrer o fenômeno de “roubo coronariano”, com diminuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio e isquemia local, especialmente em situações de aumento da demanda de oxigênio, como durante o esforço físico. Nessas situações, o paciente pode apresentar dor torácica e necessitar de algum tratamento intervencionista.¹⁰ Em sua grande maioria, a presença de fístulas não está correlacionada com aumento do risco de eventos isquêmicos miocárdicos, mas pode haver aterosclerose precoce em caso de persistência de fístulas de alto débito.¹¹

O estudo realizado por Sincer et al.¹² buscou avaliar a presença de uma correlação entre o VPM e as FAC. Na população analisada, observou-se uma correlação negativa entre esses fatores, estando o VPM mais baixo relacionado à presença de FAC. Esse achado diverge daquele visto nas demais doenças cardiovasculares, em que há um aumento do VPM, como já citado. Como a fístula coronária não é uma doença inflamatória e não está correlacionada ao aumento do risco de eventos ateroscleróticos, esse achado pode ser real. A explicação fisiopatológica para esse achado, no entanto, é desconhecida e sua aplicabilidade prática é extremamente limitada. A observação da correlação entre VPM e FAC também pode ter sido meramente aleatória a despeito de estatisticamente significativa. Esse fato é comum quando se testa a correlação de diversas variáveis com um desfecho. Mais estudos envolvendo a análise da ativação plaquetária nas doenças coronarianas ateroscleróticas e não-ateroscleróticas ainda são necessários para que possamos adicionar esse dado à nossa prática clínica diária, tanto como marcador de risco como eventualmente como forma de guiar a terapêutica.

Palavras-chave

Ativação Plaquetária; Síndrome Coronariana Aguda; Volume Plaquetário Médio; Inflamação; Angiografia Coronária.

Correspondência: Roberto Rocha C. V. Giraldez •
Av. Amarilis, 165. CEP: 05673-030, Cidade Jardim, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: roberto.giraldez1@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190154

Referências

1. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(9):883-4.
2. Stemerman MB. Thrombogenesis of the rabbit arterial plaque: an electron microscopic study. *Am J Pathol*. 1973;73(1):7-26.
3. Khandekar, MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol*. 2006;59(2):146-9.
4. Kiliçli-Çamur, N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit*. 2005;11(8):CR387-92.
5. Venturinelli ML, Hovnan A, Soeiro AM, Nicolau JC, Ramires JAF, DÁmico E, et al. Platelet Activation in Different Clinical Forms of the Coronary Artery Disease (Roll of P-Selectin and others Platelet Markers in the Stable and Unstable Angina). *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):446-50.
6. Michelson, AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;110(19):e489-93.
7. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(3):177-90.
8. Latson LA. Coronary artery fistulas: how to manage them. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(1):110-6.
9. Said SA, El Gamal MI, Van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new case: changing etiology, presentation, and treatment strategy. *Clin Cardiol*. 1997;20(9):748-52.
10. Buccheri D, Chirco PR, Geraci S, Caramanno G, Cortese B. Coronary artery fistulae: anatomy, diagnosis and management strategies. *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):940-51.
11. Challoumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, Danelatos C, Dimitrakakis G. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol*. 2014;23(1):1-10.
12. Sincer I, Çekici Y, Cosgun M, Aktas G, Gunes Y, et al. O volume médio plaquetário diminui na presença de fístula da artéria coronária? (*Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):71-76



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

Importância do Teste Genético na Miocardiopatia Dilatada: Aplicações e Desafios na Prática Clínica

Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice

Arsonval Lamounier Júnior,^{1,2} Filipe Ferrari,^{3,4} Renato Max,⁵ Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{6,7} Ricardo Stein^{3,4}

Health in Code S.L., Scientific Department,¹ A Coruña – Espanha

Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group),² A Coruña – Espanha

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Universitário Onofre Lopes,⁵ Natal, RN – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁶ Salvador, BA – Brasil

Hospital Córdio Pulmonar,⁷ Salvador, BA – Brasil

Resumo

A miocardiopatia dilatada (MCD) é uma síndrome caracterizada por dilatação ventricular esquerda e disfunção contrátil, sendo considerada a causa mais comum de insuficiência cardíaca em adultos jovens. O uso do sequenciamento de nova geração tem contribuído com a descoberta de uma grande quantidade de dados genômicos relacionados à MCD, identificando mutações que envolvem genes que codificam proteínas do citoesqueleto, sarcômero e canais iônicos, os quais são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos classificados como MCD idiopática. Nesse cenário, geneticistas e especialistas em genética cardiovascular passaram a atuar em conjunto, agregando conhecimento e estabelecendo diagnósticos mais precisos. No entanto, é fundamental interpretar corretamente os resultados genéticos, sendo necessário criar e fomentar equipes multidisciplinares dedicadas à gestão e análise das informações coletadas. Nesta revisão, abordamos os fatores genéticos associados à MCD, aspectos prognósticos, além de discutirmos como o emprego dos testes genéticos, quando bem indicados, pode ser útil na tomada de decisão na prática clínica dos cardiologistas.

Introdução

As miocardiopatias primárias (MCP) são um grupo heterogêneo de doenças predominantemente genéticas que podem apresentar alterações estruturais e funcionais patológicas do miocárdio.¹⁻³ Estas doenças evoluem para insuficiência cardíaca (IC) com frequência, sendo a

miocardiopatia dilatada (MCD) a principal indicação de transplante cardíaco (TxC).³ Atualmente, estima-se que a prevalência da MCD idiopática seja em torno de 1 caso para cada 2.500 indivíduos, mas autores como Hershberger et al.,⁴ descrevem uma frequência dez vezes maior.⁴ Particularmente nas últimas duas décadas obteve-se maior compreensão sobre a etiologia e o curso clínico de muitas destas doenças.^{5,6} Este cenário foi proporcionado por avanços substanciais no emprego do diagnóstico genético em serviços de miocardiopatia e centros de pesquisa por todo o mundo.

Tradicionalmente, a MCD é definida como dilatação do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos, com consequente prejuízo no desempenho contrátil do músculo cardíaco, na ausência de condições anormais de sobrecarga e/ou doença isquêmica do coração.⁴⁻⁶ Entretanto, essa síndrome pode englobar uma diversidade de distúrbios genéticos e adquiridos que podem se expressar mais ou menos com o passar dos anos. Nesse particular, alguns indivíduos portadores de mutações e também diagnosticados em estágios iniciais de MCD podem apresentar fenótipos intermediários que não atendem às clássicas definições da doença, criando, assim, limitações que dificultam o diagnóstico.^{2,4} Por esta razão, a reformulação de alguns conceitos que definem subgrupos de pacientes com esta síndrome torna-se importante, como é o caso da MCP hipocinética não dilatada,² onde a disfunção sistólica pode não estar associada à dilatação do VE.

De fato, a heterogeneidade clínica observada é em parte reflexo dos diversos genes relacionados às proteínas do sarcômero, citoesqueleto, uniões intercelulares, membrana celular e canais iônicos (Tabela 1),^{2,4,7,8} que têm sido associados à MCD. Muitos destes genes também estão associados a outras formas de MCP (não compactada, arritmogênica, hipertrófica e restritiva), sendo distinta a prevalência de variantes patogênicas em cada um destes genes.^{4,7} Mutações com potencial patogênico são identificadas em até 40% dos casos descritos como MCD idiopática, dependendo da coorte.^{9,10} Inclusive, tem sido sugerido que a rentabilidade do estudo genético seria maior em coortes de pacientes com MCD dita idiopática já em lista de TxC, podendo alcançar os 70%.^{11,12}

Há cerca de 10 anos, diretrizes estabeleceram critérios para a utilização dos testes genéticos na MCD.⁹ Estes, por

Palavras-chave

Cardiomiopatia Dilatada/genética, Disfunção Ventricular Esquerda, Insuficiência Cardíaca, Testes Genéticos/métodos, Transplante de Coração

Correspondência: Ricardo Stein •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua João Caetano, 20 Apt 402.

CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rstein@cardiol.br

Artigo recebido em 13/01/2019, revisado em 13/03/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: 10.5935/abc.20190144

Tabela 1 – Principais genes associados à miocardiopatia dilatada

Gene	Proteína	Contribuição estimada	Associação com outras Miocardiopatias	Outros fenótipos	Herança	Nível de evidência*
Sarcômero						
TTN	Titina	18-25%	MNC	Miopatias	AD	1
TNNT2	Troponina T tipo 2	2-3%	MCH, MCN	-	AD	1
TNNI3	Troponina tipo I3	1-2%	MCH, MCR	-	AR	1
TPM1	Tropomiosina 1	1-2%	MCH, MNC	Doença cardíaca congênita	AD	1
MYH7	Miosina-7 (cadeia pesada de β-miosina)	3-5%	MCH, MNC	Miopatias	AD	1
MYBPC3	Proteína C de ligação de miosina cardíaca	2%	MCH, MNC	-	AD	1
BAG3	BCL-2 associada ao athanogene 3	2%	-	Miopatiomiofibrilar	AD	1
ACTC1	Actina cardíaca	<1%	MCH, MNC	-	AD	1
Citoesqueleto						
ACTN2	α-actinina 2	< 1%	MCH	Doença cardíaca congênita	AD	2
FLNC	Filamina C	2.2%	MCH, MCR	-		1
LDB3	Proteína 3 de ligação ao domínio LIM	<1%	ND	Miopatiomiofibrilar	AD	2
ANKRD1	Domínio de repetição anquirin 1	< 1%	MCH	Doença cardíaca congênita	AD	3
VCL	Vinculina	1%	ND	-	AD	3
JUP	Placoglobina de junção	1 %	DAVD	Doença de Naxos	AD/AR	1
DMD	Distrofina	1%	ND	Distrofia muscular de Duchenne e Becker	Ligado ao X	1
DES	Desmina	1-2%	MCH, MCR	Miopatiomiofibrilar	AD	1
Membrana celular						
LMNA	Lamina A/C	5-10%	MCH	Miopatias musculares, lipodistrofias, progeria	AD	1
EMD	Emerina	ND	ND	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Ligada ao X	1
Canais iônicos						
SCN5A	Canal de sódio cardíaco	2-3%	MNC	Síndrome de Brugada/SQTL	AD	1
ABCC9	Canal de potássio sensível ao ATP	< 1%	-	Osteocondrodisplasia	AD	3
Desmossomo						
DSC2	Desmoscolina 2	1-2%	MCA	Ceratodermiapalmoplantar	AD	1
DSG2	Desmogleína 2	1-2%	MCA	-	AD/digênica	1
DSP	Desmoplaquina	3%	MCA	Síndrome de Carvajal	AR	1
PKP2	Placofilina 2	<5%	MCD	-	AD	1
Lisossomo						
LAMP2	Proteína de membrana associada ao lisossoma 2	4%	MCH	Doença de Danon	Ligada ao X	1
Reticulo Sarcoplasmático						
PNL	Fosfolambano	1%	MCH, MCA	-	AD	1
RYR2	Receptor 2 de rianodina	ND	-	TVPC	AD	2
RBM20	Proteína de ligação ao RNA 20	2%	MNC	-	AD	1

MCPs: miocardiopatias; MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva; MNC: miocardiopatia não-compactada; MCA: miocardiopatia arritmogênica; DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; SQTL: síndrome do QT longo; ND: Não disponível; AD: Autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva. *Os genes foram classificados de acordo com três níveis. Nível 1: múltiplos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação com doença estabelecida. Nível 2: único ou poucos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação limitada observada. Nível 3: único ou poucos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação não estabelecida.

sua vez, podem auxiliar no manejo de pacientes e de seus familiares, otimizando inclusive a estratificação de risco. Nesse âmbito, a avaliação clínica cuidadosa, assim como uma história familiar associada aos resultados genéticos, são pilares fundamentais. Assim sendo, o objetivo principal desta revisão é o de descrever aspectos clínicos e epidemiológicos das principais etiologias genéticas relacionadas ao espectro da MCD, uma vez que o emprego de testes moleculares no manejo de pacientes com esta doença ainda é uma realidade incipiente em nosso país.

Técnicas utilizadas para o diagnóstico genético na miocardiopatia dilatada

A utilização de plataformas de sequenciamento genético de nova geração (do inglês, "NGS") possibilitou duas abordagens diagnósticas na MCD:

1. O estudo *ampliado*: através do *exoma*, o qual aborda "todos" éxons e regiões flanqueantes do genoma humano, na qual, de fato, se considera somente aqueles genes para os quais já exista informação clínica correlacionada. A utilização do *exoma* vem sendo mais empregada em contextos de pesquisa clínica aplicada, resultando na descoberta de novos genes de possível associação com MCD.^{13,14} Estes "novos" genes, também são chamados de genes candidatos, pois sua patogenicidade é de menor grau ou mesmo incerta, o que resultaria em um maior número de variantes de significado clínico incerto;
2. O estudo *dirigido*: através de *painéis de NGS*, sendo constituído por um determinado número de genes para o qual existe maior evidência de sua associação causal com a MCD (Tabela 1).^{15,16} Aqui, o maior volume de casos já descritos com variantes patogênicas/possivelmente patogênicas nestes genes possibilita informação mais embasada para a tomada de decisão clínica.¹⁷ É importante enfatizar que a maioria das mutações descritas na MCD são restritas a uma única família, o que dificulta a interpretação dos dados genéticos. Portanto, características clínicas e integração da história familiar são necessárias para aperfeiçoar a tomada de decisão.¹⁷ Existe em torno de uma centena de genes associados à MCD, com diferentes níveis de evidência. Para muitas etiologias, é importante mencionar que a presença de uma variante genética nem sempre significa que a doença irá se desenvolver. Existem diferenças na penetrância (porcentagem de portadores que desenvolverão o fenótipo) entre os diferentes genes.¹⁸ Os genes mais documentados são listados na Tabela 1.

Nos últimos anos, o aumento expressivo da utilização de painéis de *NGS* permitiu a identificação de um número significativo de indivíduos portadores com variantes em um mesmo gene. Essa amostra populacional vem possibilitando descrições clínicas relevantes na MCD, como nos estudos mais recentes que abordaram diferentes genes (*TTN*, *LMNA*, *FLNC* ou *BAG3*).¹⁹⁻²¹ Nestes genes, a cosegregação de variantes genéticas como causa de MCD em múltiplas famílias foi demonstrada, assim como o crescente número de portadores identificados viabilizou análises de correlação genótipo-fenótipo sobre o prognóstico da doença.^{22,23}

De forma sucinta, o estudo genético, através das diferentes técnicas, pode auxiliar o cardiologista em três situações clínicas importantes:^{8-10,24,25}

1. No manejo familiar;
2. Na definição etiológica;
3. Na estratificação de risco.

Importância do rastreamento familiar na miocardiopatia dilatada

Ao se estudar uma coorte de pacientes em estágio avançado de IC encaminhados para TxC, se identificou que o diagnóstico da MCD familiar (MCDF) vinha sendo sistematicamente negligenciado.²⁶ O simples emprego do heredograma aumentou de 4,1% para 26% tal diagnóstico. Por sinal, em coortes prospectivas foi demonstrado que de 25 a 40% dos casos de MCD não isquêmica eram de fato de caráter familiar,^{9,24} chamando a atenção para o componente hereditário da síndrome, assim como para a importância da detecção precoce e tratamento dos familiares afetados. Neste contexto, a realização do heredograma com no mínimo três gerações, assim como a solicitação do teste genético na MCD, é fortemente recomendado.⁹

A identificação de uma variante patogênica/provavelmente patogênica em um caso índice (proband) permite que toda a família do paciente possa ser potencialmente beneficiada através do rastreamento genético em cascata (*screening* genético familiar).^{4,9} Isto é útil em casos onde somente a avaliação clínica não foi capaz de estabelecer o diagnóstico em um parente.^{2,4} Além disso, a identificação precoce de um familiar portador assintomático, ou em fase subclínica da doença, pode ser particularmente relevante quando o teste genético revela etiologias com maior potencial arritmogênico ou de evolução reconhecidamente mais célere.^{19,20} Mais ainda, nesse cenário seria possível instituir medidas para retardar a progressão da doença ou até mesmo de um desfecho súbito maligno. Por outro lado, o seguimento regular de familiares do caso índice que são identificados como não portadores de uma variante patogênica não é recomendado,⁹ o que evita gastos desnecessários de saúde, além do estresse psicológico do paciente/familiares.

Definição etiológica e prognóstico associado

Truncamento na Titina: Um marco no conhecimento sobre a genética na MCD foi o estudo de Herman et al.,¹¹ publicado em 2012. Nele, foram identificadas variantes do tipo truncamento da titina (vTTN) em 25% dos casos de MCDF e em 18% dos casos esporádicos. Estas prevalências foram obtidas através de três diferentes coortes, com frequência de vTTN entre 8 e 40%. Cabe salientar que frequência mais elevada foram observadas em sujeitos submetidos à TxC ou com disfunção sistólica grave.

Desde então, outros estudos buscaram conhecer a história natural da MCDF com base em portadores de pacientes com vTTN.^{24,27,28} Não foi observada diferença na incidência dos desfechos entre portadores afetados vs. não portadores,²⁷ assim como não houve diferença na fibrose mesocárdica entre estes grupos.²⁸ No entanto, homens afetados por vTTN manifestaram a doença em idades mais precoces (78% vs. 30% das mulheres aos 40 anos).²⁷ Outros autores identificaram que

afetados por vtTTN teriam desfecho mais precoce do que os não portadores, considerando morte por todas as causas, estar em lista de TxC e uso de dispositivo de assistência ventricular.²⁸ Nessa mesma linha, os portadores do sexo masculino apresentaram uma menor sobrevida (28% dos homens tiveram um evento cardiovascular até os 50 anos de idade vs. 8% das mulheres), considerando os desfechos morte por IC, TxC ou uso de dispositivo de assistência ventricular.²⁷

Em uma amostra robusta (n = 558) foi evidenciada uma elevada incidência de morte cardiovascular a partir dos 40 anos de idade em pacientes portadores de vtTTN.²⁹ Nestes pacientes foi maior a ocorrência de eventos cardiovasculares nos homens (1,25% vs. 0,75% ao ano; entre os 40-60 anos), sendo a morte súbita cardíaca o desfecho mais frequente. Por sua vez, diferentes publicações descrevem alta incidência de fibrilação atrial, assim como taquicardia ventricular sustentada e não sustentada, nesses pacientes.^{24,25,28,30}

Muito embora, segundo a literatura, a presença de vtTTN seja associada a um início precoce de manifestações arrítmicas, ainda não foi possível definir um fenótipo característico para esses pacientes, diferentemente do que ocorre com portadores de outras mutações em genes relacionados à MCD. Mais ainda, tem sido postulado que mutações do tipo vtTTN possam fazer parte de um substrato genético predisponente a diferentes tipos de MCPs (induzida por antracilinas, periparto e alcoólica).²⁷⁻²⁹ Por fim, pacientes com MCD por vtTTN teriam um curso clínico mais favorável e responderiam melhor à terapia medicamentosa quando comparados àqueles afetados por variantes na lamina (gene *LMNA*).³¹⁻³³

Lamina: Variantes patogênicas no gene *LMNA* produzem um fenótipo bem caracterizado de MCD associada a transtornos de condução/arritmias malignas, denominado cardiolaminopatias.³⁴ A expressão fenotípica se dá por distúrbio progressivo da condução atrioventricular, a qual geralmente precede a disfunção ventricular e/ou as arritmias ventriculares, embora possam ser identificadas arritmias ventriculares ou supraventriculares (em especial fibrilação atrial), como primeira manifestação.^{19,34} A idade de diagnóstico ocorre, em geral, após os 20 anos de idade com alta penetrância após os 40 anos (> 90%).³⁵ Uma vez manifestado os primeiros sintomas, as cardiolaminopatias podem evoluir com maior rapidez para estágios avançados de IC quando comparadas a outras etiologias de MCD primária.^{19,36} A prevalência de mutações no gene *LMNA* varia entre 5-10% em coortes de MCD e em torno de 2-5% em casos esporádicos, perfazendo até 30% dos casos de MCD associada a transtornos de condução/arritmias, sendo muito menos frequente em casos de MCD isolada (não arrítmica).^{34,35}

Entre 2013 e 2015, Hasselberg et al.,³⁷ identificaram prevalência de mutações no gene *LMNA* em torno de 6% em uma coorte de 79 jovens noruegueses com MCD. Nestes, houve necessidade de TxC em uma alta proporção dos portadores (19%). Em outro estudo 122 afetados foram seguidos por 7 anos. Entre eles, 27 evoluíram para MCD terminal ou para óbito. É digno de nota citar que nesta mesma coorte, os portadores assintomáticos apresentaram incidência anual de 9% de um evento cardíaco documentado ao longo de 4 anos de seguimento.¹⁹ Estes dados sugerem um prognóstico bastante desfavorável e de evolução mais

célere para TxC/óbito do que em MCD de outras etiologias.

Tais características clínicas e epidemiológicas corroboram com as recomendações para que o estudo genético seja realizado em pacientes com MCD não isquêmica, além de se considerar o implante precoce de cardiodesfibrilador (CDI) caso seja identificada uma variante patogênica no gene *LMNA* (Classe de Recomendação IIa, nível de evidência B).³⁸ Neste contexto e, com base em um estudo publicado em 2012 que arrolou 269 pacientes com cardiolaminopatia, o risco de eventos será maior quando no momento do diagnóstico o paciente apresenta dois ou mais destes critérios de risco: 1) taquicardia ventricular não sustentada; 2) fração de ejeção do VE < 45%; 3) sexo masculino; 4) variante do tipo truncamento.³⁹ Desde então, outros autores já propuseram que não apenas as variantes truncadas seriam relevantes, mas também variantes genéticas do tipo *missense*, as quais também seriam potencialmente malignas.⁴⁰ Por fim, ainda não disponível, um escore de risco para pacientes com MCD afetados por variantes na *LMNA* deverá ser publicado muito em breve. Nesse particular, esperamos que o mesmo aumente a precisão na estratificação de risco destes indivíduos.

Outros Genes: Mais frequentemente associadas à miocardiopatia hipertrófica (MCH), algumas mutações sarcoméricas também podem causar MCD.²⁵ Os genes sarcoméricos da cadeia pesada da beta miosina 7 (*MYH7*), *troponina T tipo 2 (TNNT2)* e *tropomiosina 1 (TPM1)* são aqueles que apresentam informação prognóstica associada. Dependendo da localização da variante genética no gene *MYH7*, a evolução pode ser particularmente grave, de forma similar ao que ocorre nos casos de MCD causadas pela *TNNT2*.²⁵ Mutações genéticas observadas na *TPM1* causam menos que 1% dos casos de MCD, mas correspondem a parcelas significativas dos casos pediátricos desta doença, nos quais o desfecho rápido para morte ou TxC não é incomum.²⁵ Uma metanálise composta por quase 8.100 pacientes avaliou a correlação genótipo-fenótipo na MCD para os genes *TTN* e *LMNA*, assim como para proteínas sarcoméricas como a proteína C de ligação à miosina (*MYBPC3*), *MYH7*, *TNNT2*, *troponina T tipo 13 (TNNI3)*, proteína 20 ligada ao RNA (*RBM20*) e fosfolambano (*PLN*).⁴¹ Maior frequência de TxC foi observado em portadores de mutações na *LMNA* (27%), percentual significativamente maior do que para mutações nos genes *RBM20* e *MYBPC3* (≈10% cada). Afetados do sexo masculino foram predominantes nos diferentes genes (79% no gene *MYBPC3* e 69% nos genes *LMNA* e *MYH7*), com proporção significativamente menor entre os portadores do gene *PLN* (46% homens).

Mais recentemente, os genes Filamina C (*FLNC*) e Chaperona Reguladora 3 (*BAG3*) tiveram sua história natural da doença bem caracterizada em publicações de alto impacto.^{20,21,42} O primeiro deles apresentou um perfil mais arritmogênico e o segundo um maior número de eventos relacionados à IC. Variantes tipo truncamento na *FLNC* foram identificadas cosegregando em 28 famílias afetadas com uma forma particular de MCP arritmogênica/dilatada.²⁰ Os achados clínicos mais prevalentes foram dilatação ventricular (68%), disfunção sistólica (46%) e fibrose miocárdica (67%). Arritmias ventriculares foram documentadas em 82% dos portadores e casos de morte súbita foram relatados em 21 das 28 famílias. Em torno de 95% dos portadores já expressavam o fenótipo

aos 40 anos de idade.²⁰ Outro estudo identificou variantes truncadas na *FLNC* em 2,2% dos pacientes com MCD, os quais apresentavam arritmias ventriculares e/ou morte súbita em 85% dos casos.⁴² O envolvimento adicional do coração direito foi relatado em 38% dos casos. Sendo assim, o implante precoce de CDI passou a ser considerado nestes pacientes, mesmo que os mesmos não preencham os critérios estabelecidos nas atuais diretrizes de MCD.^{9,20}

Nos últimos anos, diversos relatos isolados da identificação de variantes genéticas em *BAG3* foram descritos em famílias com MCD.⁴³⁻⁴⁷ De maior importância, o fenótipo associado ao gene foi melhor caracterizado com base em uma coorte de 129 portadores.¹⁹ Após seguimento médio de 38 meses, o número de portadores afetados com MCD subiu de 57% para 68%, representando 26% dos portadores, os quais apresentavam inicialmente fenótipo negativo, mas que acabaram por manifestar a doença. Considerando os portadores com idade acima dos 40 anos, 80% era fenótipo positivo. Nesta amostra, a incidência de eventos cardíacos nos portadores de variantes *BAG3* com MCD foi de 5,1% (desfechos: taquicardia ventricular sustentada, morte súbita, morte por IC, necessidade de dispositivo de assistência ventricular e TxC), com predomínio de eventos relacionados à IC em relação aos arritmicos. Durante o seguimento, os pacientes do sexo masculino, aqueles com deterioração da função sistólica e com aumento do diâmetro ventricular, foram os que apresentaram maior incidência de eventos.²¹ Diferentemente de mutações no gene da *FLNC* e com base nestes achados, variantes no gene *BAG3* não parecem estar relacionado a necessidade de implante precoce de CDI.

Heterogeneidade genética e sobreposição de fenótipos

Muitos dos genes descritos como patogênicos em pacientes com MCD são também associados ao desenvolvimento de outras formas de MCPs (Tabela 1). Este fato pode acarretar a presença de mais de um fenótipo no mesmo heredograma, ou de um fenótipo sobreposto em um mesmo indivíduo, como ocorre, por exemplo, entre a miocardiopatia não compactada (MCNC) e a MCD.^{48,49}

Em uma coorte de 95 pacientes com MCNC (68 indivíduos não relacionados e 27 parentes, 23% dos casos eram de MCNC familiar), uma variante genética foi identificada em 38% dos casos.⁴⁹ Os genes mais frequentes foram *TTN*, *LMNA* e *MYBPC3*, incluindo uma família afetada por mutação no gene *RBM20*. Nesta família, o caso índice foi transplantado aos 21 anos de idade (3 anos após o diagnóstico), havendo três gerações afetadas no lado materno. O número de eventos cardiovasculares maiores nesta coorte foi significativamente mais elevado nos pacientes com MCNC do que naqueles pareados com MCD não isquêmica de etiologia conhecida. Aproximadamente 10% dos pacientes afetados com MCNC evoluíram para TxC vs. 2,8% no grupo com MCD não isquêmica.⁴⁹ Em uma das famílias com MCNC desta coorte foi identificada uma variante no gene *MYH7*, a qual estava associada em diferentes estudos a uma forma de MCH de prognóstico reservado. Neste caso, embora os indivíduos afetados não preenchessem critérios definitivos para tal doença, foi detectado um aumento na espessura da parede miocárdica em vários deles.⁴⁹ Tal fato deve chamar a atenção do cardiologista para a heterogeneidade fenotípica

destas doenças, assim como a necessidade de se observar o que o diagnóstico etiológico pode representar para a história natural da doença.

Genes relacionados geralmente à miocardiopatia arritmogênica (MCA) podem produzir quadros clínicos indistinguíveis daqueles de MCD. Pacientes afetados por truncamentos nos genes da desmoplaquina (*DSP*) e da *FLNC*, por exemplo, podem ser acometidos por uma forma de MCA com envolvimento exclusivo do VE.^{20,50,51} Existe na literatura diversos relatos de pessoas com MCD afetadas por genes desmossômicos que não preenchem nenhum (ou somente alguns) dos critérios diagnósticos para displasia arritmogênica do ventrículo direito.⁵⁰⁻⁵²

Em estudo que contou com 89 pacientes não relacionados, todos com MCD em fase terminal submetidos ao TxC, o *screening* genético dos cinco genes desmossomais mais comuns (*PKP2*, *DSP*, *JUP*, *DSC2*, *DSG2*) identificou variantes genéticas em 18% deles.⁵¹ O estudo genético dos familiares identificou outros 38 portadores, incluindo casos de MCD ainda em fase subclínica. A análise histopatológica dos corações explantados mostrou infiltração fibro-adiposa, a qual ocorreu em alguns casos no ventrículo direito, em outros no esquerdo, assim como situações nas quais não se observaram lesões fibro-adiposas.⁵²

Considerações finais

Diante do exposto, é possível concluir que as MCPs, particularmente a forma dilatada, refletem uma síndrome complexa e de alta heterogeneidade, o que impõe desafios quanto ao seu diagnóstico, prognóstico e tratamento. Neste cenário, o diagnóstico molecular através do NGS torna-se uma ferramenta bastante útil na prática do cardiologista. Embora ainda incipiente no Brasil, o uso da genética em serviços de MCD e TxC deve ser considerada, pois o diagnóstico etiológico permite, em muitos casos, um manejo clínico e estratificação de risco mais assertivos. Mais ainda, o rastreamento clínico e genético em familiares é de certa forma negligenciado, apesar de ser uma conduta recomendada. Sendo assim, nos parece que os serviços de MCPs e de TxC no Brasil, assim como os grupos de pesquisa relacionados, discutam o tema de forma mais incisiva, com o intuito de divulgar o conhecimento atual, tanto aos profissionais de saúde quanto à sociedade. Apesar dos potenciais benefícios, as limitações dos testes genéticos não devem ser omitidas. O teste genético deve ser preferencialmente empregado em um contexto de aconselhamento genético multidisciplinar, com orientação pré e pós-teste sobre características do método empregado e possíveis repercussões do resultado genético sobre o paciente e sua família. É fundamental discutir questões associadas à penetrância associada a cada variante genética e aspectos relacionados à expressividade clínica variável, o que pode determinar que a doença não se manifeste da mesma forma em todos os portadores da família.⁵³

Por fim, ilustramos o presente artigo com um caso clínico ocorrido no Brasil, nos quais a utilização do teste genético fez parte da propedêutica clínica:

Caso clínico: Paciente de 30 anos, sexo masculino, hospitalizado devido IC descompensada (classe funcional

NYHA III). Diagnóstico de MCD há um ano após quadro de palpitações eventuais. Depois de ampla investigação propedêutica à época, realizou ressonância cardíaca que evidenciou hipocinesia difusa, disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do VE de 46%), além de fibrose meso-epicárdica de forma difusa (Figura 1). A evolução clínica rápida foi sugerida a partir de ecocardiograma normal realizado há dois anos, quando comparado a um ecocardiograma desta internação (fração de ejeção do VE de 32%), diâmetros sistólico e diastólico de 49 e 58 mm, respectivamente, com átrio esquerdo apresentando diâmetro de 44 mm. O paciente apresentava fibrilação atrial e realizou cineangiocoronariografia que não evidenciou coronariopatia de qualquer natureza. Considerando a gravidade do caso e uma história familiar positiva de morte súbita (Figura 2), foi solicitado estudo genético através de um painel para MCD (NGS), tendo sido identificada a variante p.Leu176Pro no gene *LMNA*, esclarecendo a etiologia da doença nesta família. Diante do histórico familiar e da mutação encontrada foi implantado um CDI para prevenção primária, apesar da fração de ejeção > 30%. Conforme descrito na literatura, a cardiomiopatia não respondeu adequadamente ao tratamento clínico otimizado e mostrou evolução célere para TxC. Após um ano o paciente evoluiu com anasarca. Uma nova internação foi necessária e o uso de drogas inotrópicas positivas intravenosas foi instituído. TxC foi realizado dois meses após. Os filhos do paciente eram duas crianças aparentemente saudáveis, menores de 10 anos de idade. Como a idade média de diagnóstico nos portadores do gene *LMNA* é mais tardia (a partir da terceira década de vida), a conduta seguiu recomendações éticas para o teste genético em menores, sendo respeitada a idade apropriada para aconselhamento genético.⁵⁴

Entretanto, é importante mencionar que já foi relatado casos de crianças afetadas por variantes no gene *LMNA*, fato esse que poderia questionar a conduta vigente que é expectante em filhos pequenos de pacientes com cardiomiopatias.⁵⁵

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lamounier Júnior A, Stein R; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Lamounier Júnior A, Ferrari F, Stein R; Obtenção de financiamento: Stein R; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lamounier Júnior A, Ferrari F, Max R, Ritt LEF, Stein R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Filipe Ferrari pelo Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

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

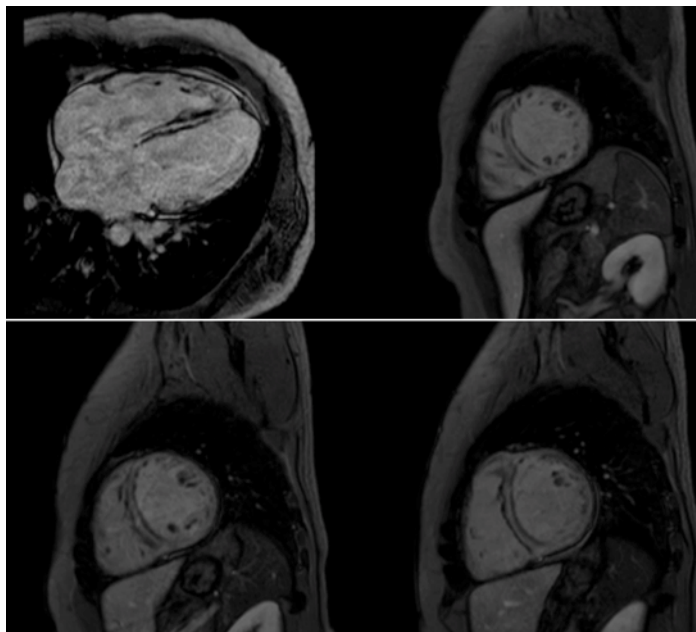


Figura 1 – Ressonância magnética do coração mostrando extensa e difusa área de fibrose no mesocárdio.

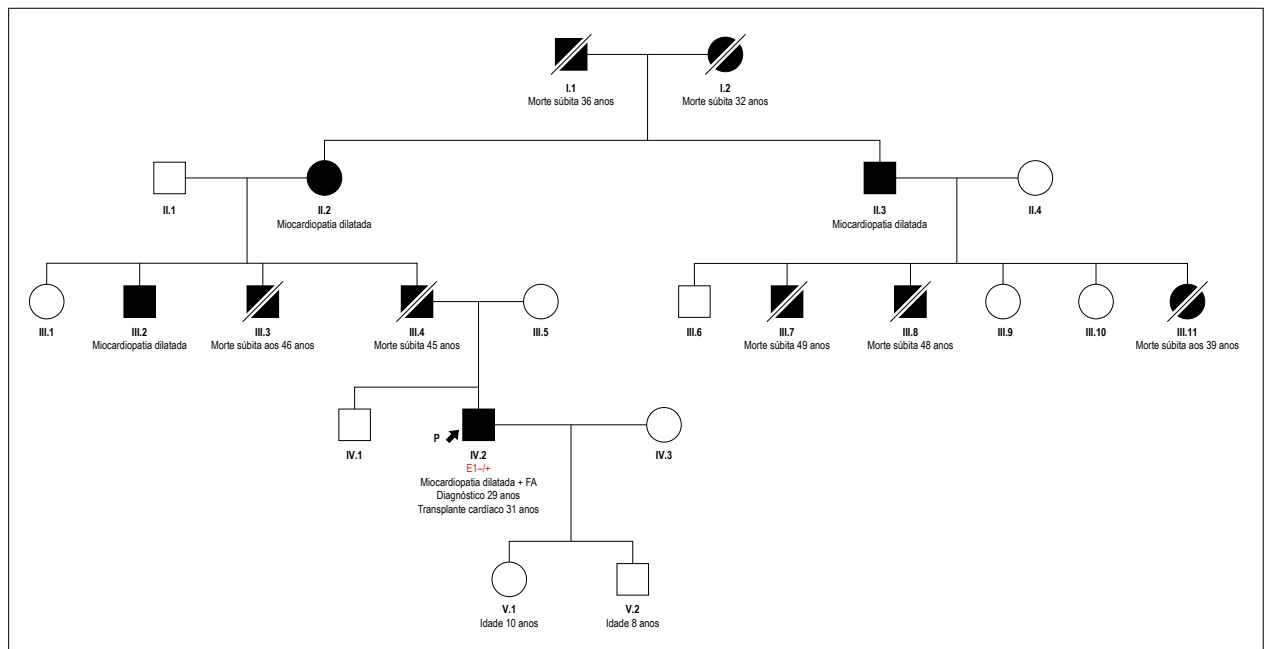


Figura 2 – Heredograma do caso índice, mostrando acometimento em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau. FA: fibrilação atrial.

Referências

- Weber R, Kantor P, Chitayat D, Friedberg MK, Golding F, Mertens L, et al. Spectrum and outcome of primary cardiomyopathies diagnosed during fetal life. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):403-11.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016 Jun 14;37(23):1850-8.
- Bakalakis A, Ritsatos K, Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic J Cardiol.* 2018 May 25. pii: S1109-9666(17)30370-6.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47.
- Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1375-92.
- Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):228-39.
- Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009;2(3):253-61.
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn.* 2013 Mar;15(2):158-70.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail.* 2018 May;24(5):281-302.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counseling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715-26.
- Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(7):619-28.
- Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Inherited Cardiac Diseases Program of the Spanish Cardiovascular Research Network (Red Investigación Cardiovascular). Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):625-35.
- Zhang SB, Liu YX, Fan LL, Huang H, Li JJ, Jin JY, Xiang R. A novel heterozygous variant p.(Trp538Arg) of SYNM is identified by whole-exome sequencing in a Chinese family with dilated cardiomyopathy. *Ann Hum Genet.* 2019;83(2):95-9.
- Xu YJ, Wang ZS, Yang CX, Di RM, Qiao Q, Li XM, Gu JN, et al. Identification and Functional Characterization of an ISL1 Mutation Predisposing to Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Dec 10;13(2) doi 10.1007/s12265-018-9851-8.
- Forleo C, D'Erchia AM, Sorrentino S, Manzari C, Chiara M, Iacoviello M, et al. Targeted next-generation sequencing detects novel gene-phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181842.
- Minoche AE, Horvat C, Johnson R, Gayevskiy V, Morton SU, Drew AP, et al. Genome sequencing as a first-line genetic test in familial dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019;21(3):650-62.
- Park HY. Hereditary Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances in Genetic Diagnostics. *Korean Circ J.* 2017;47(3):291-8.
- Stein R, Trujillo JP, Silveira AD, Júnior AL, Iglesias LM. Avaliação Genética, Estudo Familiar e Exercício. *Arq Bras Cardiol.* 2017; [online].ahead print, PP0-0.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, et al. Long-term arrhythmic and non arrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2299-307.

20. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2440-51.
21. Domínguez F, Cuenca S, Bilińska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Dilated Cardiomyopathy Due to BLC2-Associated Athanogene 3 (BAG3) Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2471-81.
22. Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*. 2017;9(1):20.
23. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121(7):731-48.
24. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):241-52.
25. Peña-Peña ML, Monserrat L. Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(4):277-362.
26. Seidelmann SB, Laur O, Hwa J, Depasquale E, Bellumkonda L, Sugeng L, et al. Familial dilated cardiomyopathy diagnosis is commonly overlooked at the time of transplant listing. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):474-80.
27. Franaszczuk M, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Ryzanicz M, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy – Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoSOne*. 2017;12(1):e0169007.
28. Roberts AM, Ware JS, Herman DS, Schafer S, Baksi J, Bick AG, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(270):270ra6.
29. Cicerchia MN, Pena ML, Salazar Mendiguchia J, Ochoa J, Lamounier Jr A, Trujillo JP. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl 1):875.
30. Tayal U, Newsome S, Buchan R, Whiffin N, Walsh R, Barton PJ, et al. Truncating variants in titin independently predicts early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2466-8.
31. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41.
32. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2017;23(6):476-9.
33. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293-302.
34. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104(6):468-79.
35. Peretto G, Sala S, Benedetti S, Di Resta C, Gigli L, Ferrari M, Della Bella P. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. *Nucleus*. 2018;9(1):380-91.
36. Ito M, Nomura S. Cardiomyopathy with LMNA Mutation. *International Heart J*. 2018;59(3):462-4.
37. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853-60.
38. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
39. Charron P, Arbustini E, Bonne G. What Should the Cardiologist know about Lamin Disease? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2012;1(1):22-8.
40. Captur G, Arbustini E, Syrris P, Radenkovic D, O'Brien B, McKenna WJ, et al. Lamin mutation location predicts cardiac phenotype severity: combined analysis of the published literature. *Open Heart*. 2018;5(2):e000915.
41. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):127-39.
42. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):504-14.
43. Norton N, Li D, Rieder MJ, Siegfried JD, Rampersaud E, Züchner S et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):273-82.
44. Reinstein E, Gutierrez-Fernandez A, Tzur S, Bormans C, Marcu S, Tayeb-Fligelman E et al. Congenital dilated cardiomyopathy caused by biallelic mutations in Filamin C. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1792-6.
45. Chami N, Tadros R, Lemarbre F, Lo KS, Beaudoin M, Robb L, et al. Non sense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1655-61.
46. Toro R, Pérez-Serra A, Campuzano O, Moncayo-Arlandi J, Allegue C, Iglesias A, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Frameshift in the BAG3 Gene. *PLoSOne*. 2016;11(7):e0158730.
47. Rafiq MA, Chaudhry A, Care M, Spears DA, Morel CF, Hamilton RM. Whole exome sequencing identified 1 base pair deletion in BCL2-associated athanogene 3 (BAG3) gene associated with severe dilated cardiomyopathy (DCM) requiring heart transplant in multiple family members. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):699-705.
48. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular non compaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):50-4.
49. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60.
50. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Sánchez Muñoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortíz M, González-Carrillo J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838-46.
51. Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Jongbloed JD, Cox MC, Vreker A, de Boer RA, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: associated desmosomal or non-desmosomal genotype? *Heart Rhythm*. 2013;10(4):548-59.
52. Garcia-Pavia P, Syrris P, Salas C, Evans A, Mirelis JG, Cobo-Marcos M, et al. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinic pathological study. *Heart*. 2011;97(21):1744-52.
53. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):969-81.
54. Girolami F, Frisso G, Benelli M, Crotti L, Iacone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinical applications. *T Cardiovasc Med(Hagerstown)*. 2018;19(1):1-11
55. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(1):79-83.



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

Atualização sobre Tecnologias Fisiológicas Baseadas em Angiografia Coronariana

Update on Coronary Angiography-Based Physiology Technologies

Alexandre Hideo-Kajita,^{1,2} Hector M. Garcia-Garcia,^{1,2} Evan Shlofmitz,² Carlos M. Campos^{3,4}

MedStar Health Research Institute - Medstar Cardiovascular Research Network (MHRI/MCRN), Hyattsville,¹ Maryland – EUA

MedStar Washington Hospital Center,² Washington, District of Columbia – EUA

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein - Cardiologia Intervencionista,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Desde os estágios iniciais da intervenção coronária percutânea (ICP), Andreas Grüentzig havia defendido que a medida direta do gradiente de pressão trans-estenótica após ICP com balão deveria ser usada como um marcador de ICP bem-sucedida.¹ Desde a época de Grüentzig, a avaliação fisiológica da doença arterial coronariana (DAC) foi testada e validada.² Atualmente, a reserva de fluxo fracionado (FFR - do inglês, fractional flow reserve) é o padrão ouro para a avaliação online da fisiologia da DAC, identificando lesões hemodinamicamente significativas em pacientes com angina estável.^{3,4}

Embora a FFR seja um procedimento relativamente simples, com baixa taxa de complicações, ela apresenta custo e riscos intrínsecos ao procedimento. Recentemente, as modalidades de fisiologia não hiperêmicas, baseadas no índice de repouso, tornaram-se uma alternativa a FFR, mas ainda requerem avaliação invasiva. A tecnologia da fisiologia baseada na angiografia coronária foi desenvolvida para superar a necessidade da passagem de fio invasivo intracoronariano e a administração adicional de medicamentos, que eram necessários com a fisiologia invasiva.⁵

Com base no princípio da FFR, a tecnologia da fisiologia baseada na angiografia coronária incorpora o poder computacional combinando a reconstrução virtual (ou seja, meshing) tridimensional (3D) da artéria coronária e o uso da dinâmica de fluidos computacional (DFC) como um marcador substituto do fluxo sanguíneo anterógrado da artéria coronária.⁶

Dinâmica de Fluidos Computacional

A base para a DFC é derivada das equações de Navier-Stokes, uma generalização matemática do fluxo de Euler da equação de fluidos incompressíveis e sem atrito.⁶ Em seu estado atual, a DFC agora pode compensar para a tridimensionalidade e as interações na forma cilíndrica

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Intervenção Coronária Percutânea/tendências; Angina Estável; Angiografia Coronária; Reserva Fracionada de Fluxo; Miocárdio; Software/tendências.

Correspondência: Carlos M. Campos •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - CEP 05403-900 - São Paulo, SP – Brasil

E-mail: carlos.campos@incor.usp.br

Artigo recebido em 01/08/2018, revisado em 08/11/2018, aceito em 21/11/2018

não perfeita das artérias coronárias.⁶ Entretanto, devido às particularidades intrínsecas da fisiologia cardiovascular, a DFC não pode compensar o efeito pulsátil do fluxo sanguíneo; diferenças fisiológicas da velocidade do fluxo sanguíneo coronariano nos segmentos proximal vs. distal do vaso; e a perda previsível de energia sobre um vaso doente.⁶⁻¹⁰ Além disso, a DFC ainda não consegue abordar as interações de alta complexidade na geometria do vaso, que podem levar a uma formação de vórtex ou de turbulência caótica e, mais importante, a queda de pressão translesional.^{6,10}

Existem diferenças significativas nas propriedades reológicas complexas do sangue e do fluxo sanguíneo normal ao longo dos ramos da artéria coronária que por si só, não são levadas em consideração nesses modelos. Isso inclui as propriedades Newtonianas versus Não-Newtonianas fluidas do sangue, que dependem do diâmetro do vaso, a presença de uma bifurcação e efeitos de tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo lento (por exemplo, a propriedade não-Newtoniana do fluido nesse contexto).⁶

A simulação da DFC generaliza as diferenças das propriedades Newtonianas e não-Newtonianas dos fluidos, presumindo que grandes vasos podem ser aproximados a uma propriedade Newtoniana de fluido com viscosidade constante.^{11,12} Portanto, esses dados fornecem uma explicação consistente de por que esses métodos não foram padronizados para avaliar estenose grave ou fluxo sanguíneo anterógrado em pequenos vasos.¹¹

Tempo computacional: Avaliação online vs. offline

Uma das principais limitações para a adoção clínica da DFC no software online é o tempo computacional. O tempo computacional necessário para estimar o fluxo sanguíneo anterógrado no modelo em 3D utilizando DFC prolonga consideravelmente a duração do procedimento.¹¹ Para reduzir o tempo computacional e fornecer uma avaliação online do vaso, a maioria dos desenvolvedores de software substituiu a DFC por coeficientes matemáticos.^{11,12} O impacto dessa substituição foi estudado por Collet et al.,¹³ e não demonstrou diferença significativa entre os resultados obtidos independentemente do método adotado para estimar o fluxo sanguíneo dos vasos.¹³

Software de fisiologia baseado em angiografia coronária online

O desenvolvimento de soluções de software de fisiologia online baseado em angiografia coronária ocorreu em paralelo com

diferentes iniciativas. Mais comumente, as soluções de software foram testadas e validadas contra a FFR invasiva, “incluindo a Razão de Fluxo Quantitativo (QFR, do inglês *Quantitative Flow Ratio*), Sistemas de Análise Angiográfica Cardiovascular – Reserva de Fluxo Fracionado de Vasos (CAAS-vFFR, do inglês *Cardiovascular Angiographic Analysis Systems-Vessel Fractional Flow Reserve*) e Reserva de Fluxo Fracionado Derivado de Angiografia Coronária (FFRangio, do inglês *Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Angiography*).^{11,12,14} Cada solução de software, no entanto, utilizou métricas diferentes [por exemplo, pressão versus contagem de quadros (TIMI frame count)] e considerações anatômicas (ou seja, uni vs. multiarterial) para a reconstrução virtual do vaso em 3D e resolver os desafios da DFC de prever não-invasivamente as medidas invasivas da FFR, tornando improvável uma comparação justa entre elas.^{11,12,14}

Em seu estado atual, o desempenho geral da fisiologia baseada na angiografia coronariana online foi avaliado em uma meta-análise Bayesiana, mostrando uma sensibilidade combinada de 0,89, especificidade de 0,90, razão de verossimilhança positiva de 9,3, razão de verossimilhança negativa de 0,13 e área sob a curva de 0,84 em comparação com a FFR invasiva.¹³ As características individuais das soluções de software de fisiologia baseado em angiografia coronária online serão descritas abaixo.

Razão de fluxo quantitativo (QFR)

A QFR (QAngioXA-3D prototype, Medis Medical Imaging System, Leiden, Países Baixos) é um software de fisiologia baseado em angiografia que usa a contagem de quadros TIMI de um único vaso em duas projeções ortogonais como o marcador substituto do fluxo sanguíneo para calcular a razão do gradiente translesional (Figura 1 A a D). Em relatos recentes, o estudo Favor II China, de Xu B et al.,¹¹ mostrou uma correlação linear (r) entre a FFR invasiva e a QFR (avaliação online) de 0,86 ($p < 0,001$) com uma diferença de concordância média de $-0,01 \pm 0,06$ ($p = 0,006$).¹¹ Spitaleri et al.,¹⁵ relataram que a ausência de revascularização de lesões não-culpadas em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) com $QFR \leq 0,80$ aumentou o risco de eventos clínicos nessa população (HR 2,3; IC95%, 1,2–4,5; $p = 0,01$).¹⁵ Mejía-Rentería et al.,¹⁶ destacaram que a disfunção microvascular coronária (DMC) afeta o desempenho diagnóstico geral da QFR.¹⁶ O sistema QFR possui certificação CE e registro da ANVISA para uso clínico. Diretrizes clínicas ainda não estabeleceram o papel apropriado da QFR na prática de rotina. Ensaio clínico em andamento, incluindo o FAVOR III China (NCT03656848) podem, em última instância, afetar as diretrizes futuras.

Sistemas de análise angiográfica cardiovascular - fluxo fracionado de reserva de vasos (CASS-vFFR)

O sistema CASS-vFFR (Pie Medical Imaging, Maastricht, Países Baixos) é um software de fisiologia baseado em angiografia com duas projeções ortogonais de vaso único (Figura 1 E a H). O estudo de validação do CASS-vFFR incluiu 100 pacientes com lesões intermediárias e DAC estável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST). Os valores médios do CASS-vFFR

e FFR foram $0,84 \pm 0,07$ e $0,82 \pm 0,08$, respectivamente.¹⁴ A correlação linear do CASS-vFFR vs. FFR foi de 0,89 ($p < 0,001$) e o CASS-vFFR mostrou uma alta correlação inter-observador de 0,95 ($p < 0,001$). Além disso, a precisão diagnóstica do CASS-vFFR para lesões com $FFR \leq 0,80$ foi de 0,93 ($p < 0,001$).¹⁴ O CASS-vFFR foi o primeiro sistema fisiológico baseado em angiografia a receber a aprovação “USA 510 (k)” pela *Food and Drug Administration* (FDA) para comercialização.

Fluxo fracionado de reserva derivado de angiografia coronária (FFR_{angio})

Diferente da QFR e CASS-vFFR, o Fluxo Fracionário de Reserva Derivado da Angiografia Coronária (FFR_{angio}, CathWorks Ltd., Kfar-Saba, Israel) reconstrói toda a árvore coronariana utilizando 3 projeções angiográficas de plano único (pelo menos) e a pressão aórtica média para calcular um mapeamento virtual da FFR no modelo em 3D.^{12,17} Fearon et al.,¹⁷ realizaram um estudo multicêntrico de validação da FFR_{angio} com 301 pacientes (319 lesões).¹⁷ As medidas de FFR_{angio} e FFR invasiva variaram de 0,74-0,90 (mediana de 0,83) e de 0,5-0,97 (mediana de 0,85), respectivamente. O coeficiente de correlação entre FFR_{angio} e FFR invasiva foi de 0,80 ($p < 0,001$) e os limites de confiança de Bland-Altman ficaram entre -0,14 e 0,12 (95%). Para lesões com $FFR \leq 0,80$ invasiva, a FFR_{angio} (por vaso) demonstrou uma sensibilidade de 0,94, especificidade de 0,91 e a área sob a curva de 0,94. A precisão diagnóstica geral da FFR_{angio} foi de 0,92 e 0,87 para valores de FFR invasiva entre 0,75-0,85.¹⁷ Por fim, dentre os métodos a concordância inter-observador foi de 0,96 ($p < 0,001$).¹²

Custo-efetividade da avaliação fisiológica

Uma crítica recorrente ao uso rotineiro de avaliação fisiológica invasiva (por ex., FFR) da DAC no laboratório de cateterismo cardíaco é o custo adicional do procedimento.^{18,19} Para os métodos de avaliação de fisiologia não-invasivos baseados em angiografia, os dados de custo-efetividade requerem uma investigação mais aprofundada. Uma vez que, essa tecnologia envolve custos institucionais iniciais de hardware e software, em vez de um custo caso a caso específico de um fio invasivo.

Impacto da avaliação fisiológica da lesão nos desfechos clínicos

Atualmente, com os stents contemporâneos, as taxas de falha da lesão alvo (TLF, do inglês *target lesion failure*, um desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio do vaso-alvo ou infarto do miocárdio ou revascularização da lesão-alvo – TLR, do inglês *target lesion revascularization*, causada por isquemia) são semelhantes (isto é, 4,0% a 6,0% aos 12 meses) à taxa de *endpoint* combinado no grupo de pacientes nos quais a ICP foi adiada com base na FFR (isto é, revascularização geral não planejada de 5,0% aos 12 meses).²⁰ Assim, a taxa de eventos compostos para o tratamento ou o adiamento da ICP é semelhante, talvez limitando a utilização apropriada da FFR para informar as decisões da ICP.²⁰⁻²² Isso precisa ser investigado em um ensaio clínico contemporâneo utilizando stents farmacológicos de 2ª geração (SF-2G).

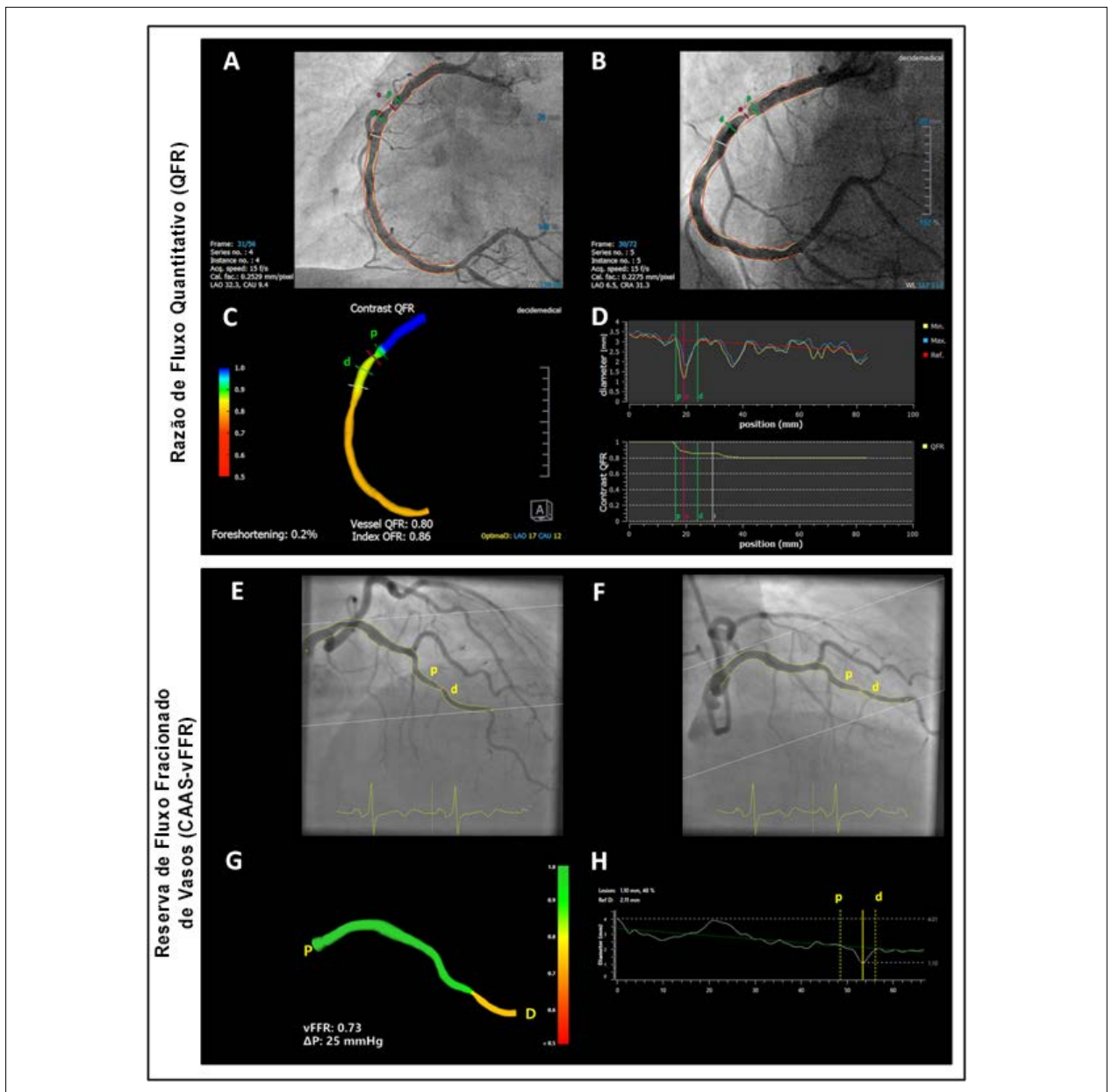


Figura 1 – As imagens de A a D referem-se à artéria coronária direita (ACD) e avaliação da lesão pela Razão de Fluxo Quantitativo (QFR). As imagens E a H apresentam um vaso da artéria descendente anterior esquerda (ADA) com análise de lesão utilizando o Sistema de Análise Angiográfica Cardiovascular para Fluxo Fracionado de Reserva de vasos (CASS-vFFR). Análise coronária quantitativa de duas projeções angiográficas ortogonais da ACD (A e B); Análise da QFR sobre a reconstrução tridimensional (3D) da ACD (C); Gráficos da QFR mostrando o diâmetro do vaso de referência proximal e distal da lesão e o ponto mais estreito da lesão (D). Análise do CASS-vFFR mostrando projeções angiográficas ortogonais da ADA (E e F); Análise do CASS-vFFR sobre a reconstrução em 3D da ADA (G); Gráficos de análise do CASS-vFFR apresentando todo o diâmetro do vaso, marcando o diâmetro do vaso de referência proximal e distal da lesão, seguido pelo ponto mais estreito dentro da lesão (H). "P": proximal; "D": distal.

Conclusão

A maioria das soluções de software de fisiologia baseadas em angiografia está atualmente disponível apenas para pesquisa. Ensaios clínicos demonstrando sua viabilidade clínica e reprodutibilidade com impacto significativo nos desfechos clínicos são necessários. No entanto, estudos do mundo real também são necessários para avaliar a confiabilidade,

integração e custo-efetividade dessas tecnologias em um laboratório de cateterismo clínico, uma vez que a prevalência de lesões isquêmicas na maioria dos estudos é limitada (isto é, 17% a 43%).¹⁷ As tecnologias fisiológicas baseadas na angiografia têm um grande potencial, mas ainda precisam ser observadas com alguma cautela e o impacto dessas tecnologias permanece desconhecido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hideo-Kajita A, Garcia-Garcia HM, Shlofmitz E, Campos CM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, Cox WR, Douglas JS Jr, King SB 3rd, et al. Measurement of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1986;73(6):1223-30.
2. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(12):1321-41.
3. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41.
4. StephanWindecker, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):144.
5. Ramcharitar S, Daeman J, Patterson M, van Guens RJ, Boersma E, Serruys PW, et al. First direct in vivo comparison of two commercially available three-dimensional quantitative coronary angiography systems. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(1):44-50.
6. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2233-41.
7. Yong AS, Ng AC, Brieger D, Lowe HC, Ng MK, Kritharides L. Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2011;32(3):345-53.
8. Ofili EO, Kern MJ, St Vrain JA, Donohue TJ, Bach R, al-Joundi B, et al. Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epicardial human coronary arteries: analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity. *Am Heart J*. 1995;130(1):37-46.
9. Liu B, Tang D. Influence of non-Newtonian properties of blood on the wall shear stress in human atherosclerotic right coronary arteries. *Mol Cell Biomech*. 2011;8(1):73-90.
10. Morris PD, van de Vosse FN, Lawford PV, Hose DR, Gunn JP. "Virtual" (computed) fractional flow reserve: current challenges and limitations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(8):1009-1017.
11. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3077-87.
12. Pellicano M, Lavi I, De Bruyne B, Vaknin-Assa H, Assali A, Valtzer O, et al. Validation study of image-based fractional flow reserve during coronary angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(9):pii:e005259.
13. Collet C, Onuma Y, Sonck J, Asano T, Vandelooy B, Kornowski R, et al. PW. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3314-21.
14. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, Gijzen FJH, Ligthart JMR, Rutten MCM, et al. Validation of 3-Dimensional Quantitative Coronary Angiography based software to calculate Fractional Flow Reserve: Fast Assessment of STenosis severity (FAST)-study. *EuroIntervention*. 2019 May 14;pii:EIJ-D-19-00466.
15. Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, Westra J, Brugaletta S, Enriquez A, et al. Quantitative flow ratio identifies nonculprit coronary lesions requiring revascularization in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):e006023.
16. Mejía-Rentería H, Lee JM, Lauri F, van der Hoeven NW, de Waard GA, Macaya F, et al. Influence of microcirculatory dysfunction on angiography-based functional assessment of coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(8):741-53.
17. Fearon WF, Achenbach S, Engstrøm T, Assali A, Shlofmitz R, Jeremias A, et al. Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography. *Circulation*. 2019;139:477-84.
18. Fearon WF, Bomschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50.
19. Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, Wang TY, Messenger JC. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the united states insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2337-9.
20. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-Analysis of death and myocardial infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation*. 2017;136(24):2389-91.
21. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1663-74.
22. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BI 105):1843-52.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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



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

Caso 4/2019 - Homem de 26 Anos com Doença de Chagas Congênita e Transplante Cardíaco

Case 4/2019 - 26-Year-Old Man with Congenital Chagas Disease and Heart Transplantation

Henrique Trombini Pinesi,^{ID} Tânia Mara Varejão Strabelli,^{ID} Vera Demarchi Aiello^{ID}

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

Homem de 26 anos com cardiopatia da doença de Chagas congênita, submetido a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca e achado de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* em biópsia endomiocárdica no 3º mês após o transplante.

O paciente havia sido diagnosticado com doença de Chagas com transmissão transplacentária e foi acompanhado no Hospital das Clínicas da FMUSP até a idade de 2 anos quando recebeu alta do seguimento. Recebeu o diagnóstico de cardiopatia da doença de Chagas aos 20 anos de idade.

Procurou atendimento médico de urgência em 23 de julho de 2016, aos 25 anos de idade, por dispneia aos esforços moderados e dispneia paroxística noturna e edema havia três semanas.

O exame físico revelou pressão arterial 118/98 mmHg, frequência cardíaca 87 bpm, frequência respiratória 28 incursões/min, saturação de oxigênio 99%; ausculta pulmonar diminuição do murmúrio vesicular em bases. O exame cardiovascular revelou aumento da pressão venosa jugular, pulsos finos, ictus cardíaco desviado 2 cm além da linha mamilar, 2 polpas digitais, bulhas cardíacas arrítmicas, normofonéticas com presença de terceira bulha e sopro sistólico mitral. O exame abdominal revelou hepatomegalia dolorosa, com fígado palpado a 6 cm do rebordo costal direito e havia edema ++/4 em membros inferiores.

O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 107 bpm, intervalo PR 187 ms, duração de QRS 146 ms, sobrecarga atrial esquerda, bloqueio do ramo direito e bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo e provável sobrecarga do ventrículo esquerdo (Figura 1).

A radiografia de tórax em projeção pósterio-anterior revelou velamentos das bases de ambos hemitórax, compatíveis com derrame pleural, aumento dos hilos pulmonares com sinais de congestão pulmonar com cefalização da trama vascular

pulmonar e cardiomegalia global ++++/4 (Figura 2).

O paciente foi novamente internado em 29 de julho, após dois episódios de síncope ocorridos no dia anterior à internação.

O exame físico revelou paciente em regular estado geral, hidratado, eupneico, acianótico, consciente e orientado. A pressão arterial era 90x60 mmHg, a frequência cardíaca 88 bpm, a saturação de oxigênio 97%; a ausculta pulmonar foi normal, a ausculta cardíaca revelou ritmo irregular, sem sopros ou bulhas acessórias; ao exame do abdome não havia visceromegalias, não havia edema de membros inferiores, nem empastamento de panturrilhas.

Exames laboratoriais (29 de julho de 2016): hemácias 5200000/mm³, hemoglobina 15,6g/dL, hematócrito 47%, leucócitos 14570/mm³ (74% de neutrófilos), plaquetas 157000/mm³, potássio 3,8 mEq/L, sódio 137 mEq/L, BNP 1128 pg/mL, ALT 54 U/L, AST 42 U/L, gama-GT 99 U/L. O exame de urina I foi normal.

A radiografia de tórax (29 de julho de 2016) revelou campos pulmonares livres e cardiomegalia predominantemente às custas do ventrículo direito (Figuras 3A e B).

O ecocardiograma transtorácico (29 de julho de 2016) revelou: átrio esquerdo 52 mm, ventrículo direito 43x32 mm, septo 8 mm, parede posterior 8 mm, ventrículo esquerdo 66x60 mm, fração de ejeção de ventrículo esquerdo 20%, pressão sistólica de artéria pulmonar 39 mmHg. Havia aumento acentuado de átrio esquerdo (volume medido pela regra de Simpson foi estimado em 61 mL/m², valor normal < 34 mL/m²); aumento moderado do ventrículo esquerdo e de átrio direito; aumento discreto do ventrículo direito. Função sistólica diminuída às custas de hipocinesia difusa. O ventrículo direito apresentava hipocinesia discreta. Havia ainda insuficiência mitral discreta a moderada, além de insuficiência tricúspide de grau discreto a moderado.

A ressonância magnética do coração (1 de agosto de 2016) revelou ventrículo direito com dilatação acentuada e fração de ejeção de 17%, ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa, com realce tardio mesocárdico no segmento basal do septo e realce transmural em segmentos basais, médios e apicais das paredes anterior, lateral e inferior, e menor de 50% no segmento inferoseptal basal. A fração de ejeção desse ventrículo também foi de 17% (Figura 4).

No estudo eletrofisiológico (4 de agosto de 2016) não houve desencadeamento de arritmias atriais ou ventriculares após os extras estímulos.

O cateterismo direito (23 de agosto de 2016) revelou pressão média de átrio direito de 11 mmHg, pressões sistólica e diastólica final de ventrículo direito de 45/29 mmHg e

Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica; Transplante Cardíaco; Insuficiência Cardíaca; Diagnóstico por Imagem.

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

DOI: 10.5935/abc.20190162

Correlação Anatomoclínica



Figura 1 – Eletrocardiograma. Ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda, bloqueio de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, contração ventricular prematura, contração atrial prematura.



Figura 2 – Radiografia de tórax PA: velamento das bases pulmonares (derrame pleural) cardiomegalia global.

pressão de capilar pulmonar de 30 mmHg. A resistência vascular pulmonar foi de 3,6 Unidades Wood (normal 0,25 a 1,6 U Wood) e o índice cardíaco de 2,1L/min/m². Após o uso de dobutamina 10 µg/kg/min a resistência pulmonar caiu para 1,6 U Wood.

O paciente foi colocado em fila de transplante com prioridade, pois não se conseguiu desmame de droga vasoativa por hipotensão arterial. O transplante cardíaco ortotópico foi realizado sem intercorrências em 06 de dezembro de 2016. O doador era positivo para citomegalovírus.

Houve exame anatomopatológico de linfonodo para-aórtico que revelou linfadenite reacional, sem granulomas.

O eletrocardiograma (09 de dezembro de 2016), pós-transplante: baixa voltagem no plano frontal e distúrbio final de condução (Figura 5).

A biopsia em 16 de dezembro de 2016 demonstrou – agressão focal de fibras com grau leve; proliferação focal histiocitária com grau leve e infiltrado linfocitário focal leve; havia edema difuso moderado. Compatíveis com rejeição aguda celular grau 1R (rejeição leve de baixo grau). A pesquisa



Figura 3 – Radiografias: cardiomegalia global, aumento maior de ventrículo direito.

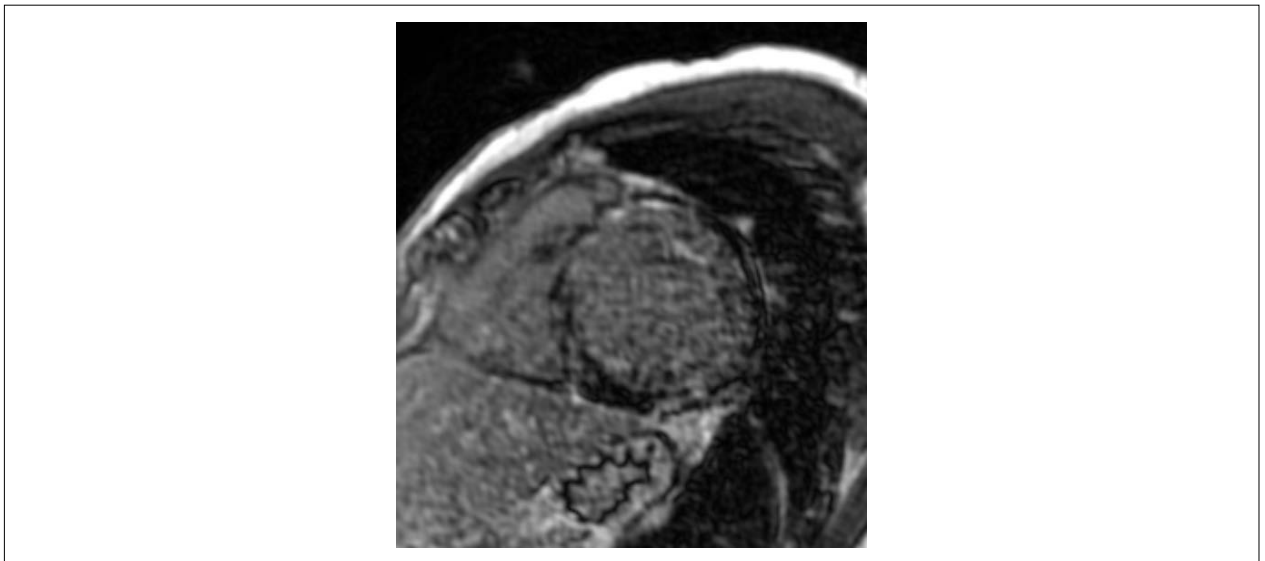


Figura 4 – Ressonância magnética: realce tardio transmural e meso-epicárdico, poupando subendocárdio.

de rejeição mediada por anticorpos através de reação para a fração C4D do complemento foi negativa.

A sorologia foi negativa para citomegalovírus, contudo a pesquisa por parasita por biologia molecular foi positiva desde final de dezembro e a carga viral chegou a 47417 U/mL em fevereiro de 2017 e recebeu ganciclovir por 21 dias.

O ecocardiograma de fevereiro de 2017 foi normal, exceto por aumento de átrio esquerdo e o de março com todas as medidas dentro da normalidade.

Em biópsia de março de 2017, foram observados: agressão moderada e focal de fibras, proliferação difusa moderada, infiltrado linfocitário focal moderado e edema difuso de grau

moderado. Foram observados ninhos da forma amastigota no interior de miócitos, com miocardite por protozoário. Essa biópsia foi sugestiva de reativação da doença de Chagas, com miocardite por mononucleares de grau moderada. Houve demonstração de cinetoplastos nos parasitas e a imuno-histoquímica foi positiva para antígenos do *Trypanosoma cruzi*. Foi então prescrito benzonidazol.

A biópsia de setembro de 2017 revelou rejeição aguda celular grau 2R (rejeição moderada, grau intermediário). Tanto a pesquisa histológica e imuno-histológica foram negativas para *Trypanosoma cruzi*.

A sorologia para doença de Chagas foi negativa em novembro de 2017.

Correlação Anatomoclínica

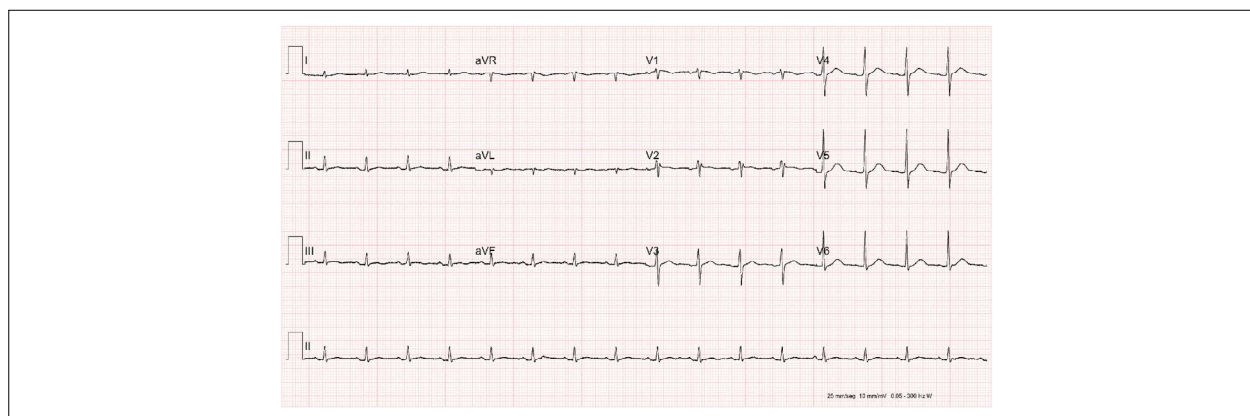


Figura 5 – Eletrocardiograma pós-transplante: baixa voltagem plano frontal e distúrbio final de condução.

Em consulta ambulatorial em 03 de maio de 2019, o paciente estava assintomático e o exame físico era normal.

Aspectos clínicos

A doença de Chagas foi primeiramente descrita pelo médico e cientista brasileiro Carlos Chagas em 1909.¹ Essa doença multifacetada é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que pode ser transmitido de diversas formas. A transmissão vetorial por meio de insetos hematófagos é a mais clássica, mas diminuiu de importância nos últimos anos com medidas para controle da população do vetor.² A transmissão transfusional assim como a transmissão vetorial, tiveram uma redução drástica nas últimas décadas, sendo que não se tem casos relatados no Brasil há anos.³ Em contrapartida houve um aumento nos relatos de transmissão oral. Essa forma de contágio era pouco conhecida, mas ganhou importância com diversas descrições de microepidemias no país, especialmente relacionadas à ingestão de açaí. Na transmissão oral o desenvolvimento da fase aguda da doença é mais comum.⁴ No contexto de controle das principais formas de contágio, a transmissão vertical tem ganhado relevância.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam cerca de 8 milhões de pessoas infectadas pela doença de Chagas no mundo, com uma mortalidade anual de 10 mil pessoas por complicações da doença.⁵ A maior parte desses casos se encontra na América Latina, sendo o Brasil o país com mais pessoas infectadas (cerca de 4,6 milhões de indivíduos). A redução da transmissão veio acompanhada por uma redução de mortalidade, sendo em 2007 estimada em 2,78 mortes/ano para cada 10.000 habitantes.⁶ Outra mudança na epidemiologia da doença nesses últimos anos foi o aumento de casos em regiões não endêmicas, como os EUA e a Europa, o que contribuiu para o aumento da atenção dada pela comunidade científica internacional ao Chagas.⁵

A fisiopatologia da doença de Chagas é multifatorial, dependendo de diversas características tanto do hospedeiro quanto do parasita.⁷ Sabe-se que a resposta inflamatória desencadeada pelo parasita possui papel fundamental nessa fisiopatologia.⁸ Essa hipótese é fortalecida pelo baixo parasitismo tecidual e pela baixa parasitemia nas fases crônicas da doença. Estudos mais recentes identificaram uma resposta

autoimune desencadeada pela reação cruzada entre antígenos do parasita e proteínas do hospedeiro, como a troponina.⁹ O diagnóstico é feito pela sorologia na grande maioria dos casos, sendo a pesquisa direta do agente reservada para as fases agudas ou reativações, situações nas quais a parasitemia pode ser mais elevada.⁷

A doença de Chagas congênita é um grupo à parte. Ocorre quando há transmissão vertical, ou seja, durante a gestação. No Brasil, Martins-Melo et.al.,¹⁰ demonstraram que a prevalência média de gestantes infectadas é de 1,7%, com uma média de transmissão congênita de 1,7%. Extrapolando esses dados para a população com base no censo de 2010, o Brasil teria cerca de 34.629 gestantes infectadas com uma incidência de 587 crianças nascidas ao ano com Chagas congênito.¹⁰ Devido a esses números, a OMS recomendou em 2018 um aumento da atenção aos casos de Chagas congênito por transmissão materno-fetal, não só no Brasil, mas em todos os países onde há endemia.

Um estudo realizado na Argentina em 2014, Fabbro et. al.,¹¹ demonstraram que filhos de gestantes que receberam tratamento com drogas antitripanossômicas ao longo da vida têm uma chance muito menor de desenvolver Chagas congênito do que os filhos daquelas que não foram tratadas.¹¹ Dessa forma, além das indicações de tratamento etiológico que constam na I Diretriz Latinoamericana de doença de Chagas em 2011, recomenda-se que mulheres em idade fértil também recebam drogas antitripanossômicas. No Brasil, o medicamento disponível é o benzonidazol, que deve ser utilizado na dose de 5mg/kg/dia dividido em 2 ou 3 tomadas ao dia por 60 dias.⁷ Vale a pena ressaltar que durante a gestação o benzonidazol é contraindicado pelo risco de teratogenicidade encontrado em estudos com animais.¹²

O quadro clínico do Chagas congênito é extremamente variável e inespecífico, sendo semelhante a diversas outras infecções do período neonatal, como toxoplasmose, rubéola, HIV e sífilis. Os principais sintomas são os seguintes: prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, déficit do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo escore de Apgar, síndrome do desconforto respiratório, icterícia, hepatoesplenomegalia. Esses sintomas podem aparecer dias ou até semanas após o nascimento. A mortalidade

varia em torno de 5% e normalmente está relacionada à manifestações mais graves como meningite e miocardite.¹³ O diagnóstico além do quadro clínico é baseado na pesquisa direta do parasita até 6 meses de idade e na sorologia após 9 meses, devido a presença de anticorpos circulantes da mãe. Todos os casos devem receber tratamento com drogas antitripanosômicas assim que o diagnóstico for confirmado.¹⁴ Quanto mais precoce for instituído o tratamento, menor a incidência de efeitos colaterais e maior a taxa de cura, sendo de 100% quando instituído no primeiro ano de vida.¹²

As reativações da doença de Chagas podem atingir qualquer portador das formas crônicas da doença, especialmente quando submetidos a situações de imunossupressão. Nesse contexto, as mais importantes são a coinfeção pelo HIV e ou o transplante de órgãos.¹⁴ Dentre os pacientes com cardiopatia de Chagas submetidos ao transplante cardíaco, a incidência varia entre 21 e 45% a depender da série estudada.¹⁵ Estudos de revisão demonstram que a mortalidade é baixa quando instituído o tratamento adequado, sendo portanto o diagnóstico peça fundamental para um desfecho favorável.¹⁶

O diagnóstico da reativação no paciente transplantado é baseado no quadro clínico e nas pesquisas de rotina do parasita em biópsias endomiocárdicas, pois frequentemente não há sintomas ou os sintomas são inespecíficos. Os sintomas podem ser cardíacos, como sintomas congestivos e de baixo débito nos casos de miocardite ou alterações no eletrocardiograma, como distúrbios de ritmo ou bloqueios novos. Os sintomas extracardíacos mais frequentes são febre e lesões cutâneas. Assim, para o diagnóstico é necessário um alto grau de suspeição. Quando a biópsia endomiocárdica está alterada, o principal diagnóstico diferencial é de rejeição aguda celular, pois em ambos os casos há infiltrado linfomonocitário. A diferença é que na biópsia da reativação de Chagas podem estar presentes ninhos de amastigotas de *Trypanosoma cruzi*, observados pela coloração de hematoxilina-eosina ou por imuno-histoquímica.¹⁵

Quando feito o diagnóstico de reativação, o tratamento recomendado é com benznidazol nas mesmas doses já citadas. Deve-se ressaltar que esse tratamento não leva à cura da infecção crônica, estando o paciente sujeito a reativações recorrentes. Como consequência desse risco, recomenda-se que a imunossupressão desses pacientes seja a menor possível, visando um balanço adequado entre o risco de reativação e de rejeição.¹⁵

A azatioprina deve ser preferida frente ao micofenolato na população de chagásicos, pois está associada a uma taxa de reativação menor, sem piora dos demais desfechos.¹⁷ Assim, apesar da drástica diminuição na transmissão da doença no país, a cardiopatia chagásica continua sendo muito frequente no Brasil, tanto pelo número de pacientes, com as formas crônicas, quanto por formas de transmissão antes pouco relevantes, como a transmissão vertical. Deve-se melhorar o cuidado das gestantes e o tratamento dos infectados na idade reprodutiva. Nas crianças filhas de mães infectadas é fundamental a busca ativa da infecção, visando instituir o tratamento antitripanossômico o mais precoce possível nas crianças infectadas, atingindo a cura e diminuindo assim o número potencial de pacientes com as formas crônicas da doença. (Dr. Henrique Trombini Pinesi)

Hipótese diagnóstica: Reativação da doença de Chagas em coração transplantado (Dr. Henrique Trombini Pinesi)

Aspectos infecciosos

Recomendação de monitoramento laboratorial da reativação de doença de Chagas após transplante cardíaco. Devido à dificuldade do diagnóstico clínico de reativação da doença de Chagas, à exceção das lesões cutâneas, é recomendado o monitoramento laboratorial dos pacientes transplantados.¹⁵ Com esta finalidade, devem ser coletadas amostras de sangue periférico para pesquisa direta do parasita em creme leucocitário, que aumenta a probabilidade do seu achado, e para pesquisa do parasita por biologia molecular. Este método parece ser mais sensível, detectando a elevação da carga parasitária antes do surgimento de manifestações clínicas e/ou histopatológicas. Pode ser qualitativo ou quantitativo. Recomenda-se o monitoramento mensal ou trimestral no primeiro ano após transplante cardíaco, quando o nível de imunossupressão está mais elevado e após o tratamento de episódios de rejeição. (Profª Dra. Tânia Mara Varejão Strabelli)

Relatório anatomopatológico

O coração explantado pesava 332g. Mostrava forma globosa e superfície externa recoberta por serosa lisa notando-se, focalmente, no trajeto dos vasos coronarianos, pequenos nódulos esbranquiçados e salientes. A abertura havia dilatação de todas as câmaras (Figura 6), predominantemente dos ventrículos. A superfície endocárdica era lisa, sem trombos. O endocárdio do átrio esquerdo estava bastante espesso. Na ponta do ventrículo esquerdo notou-se lesão dilatada de 1,2cm de diâmetro, onde a parede estava afilada e parcialmente substituída por tecido esbranquiçado (Figura 7). As artérias coronárias epicárdicas não mostravam alterações macroscópicas, bem como as valvas atrioventriculares e as arteriais. Histologicamente havia miocardite crônica por mononucleares e fibrose difusa, com intensidade variando de uma região para outra. Não encontramos parasitas nos cortes histológicos do coração explantado.

A biópsia endomiocárdica pós-transplante de março de 2017 mostrou boa representatividade tecidual, com processo inflamatório moderado e vários focos de agressão a cardiomiócitos (Figura 8). Por se tratar de paciente chagásico, foi feita reação de imuno-histoquímica para parasitas do *Trypanosoma cruzi*, que mostrou positividade em pseudocistos contendo amastigotas (Figura 9). Novos cortes do mesmo bloco corados pela hematoxilina-eosina também mostraram a presença de pseudocistos (ou ninhos) contendo numerosas formas amastigotas (Figura 10). (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Diagnósticos anatomopatológicos

Coração explantado: Miocardite crônica com difusa fibrose, compatível com acometimento cardíaco na cardiopatia chagásica crônica.

Biópsia endomiocárdica pós-transplante: Reativação da doença de Chagas, com miocardite a mononucleares de grau moderado e presença de numerosos ninhos parasitários. (Dra. Vera Demarchi Aiello)

Correlação Anatomoclínica

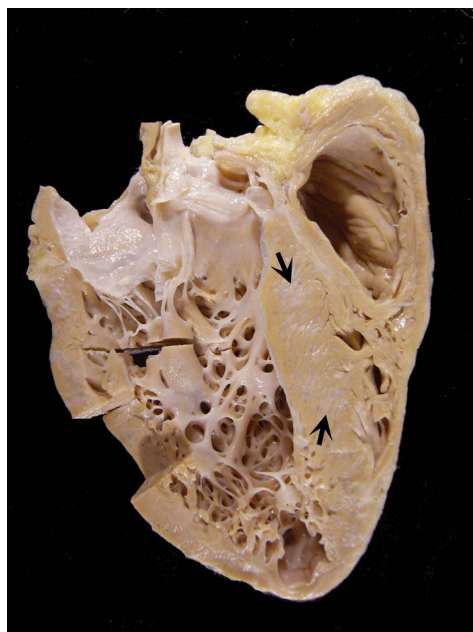


Figura 6 – Corte longitudinal do coração explantado exibindo dilatação de câmaras e áreas de fibrose no septo ventricular (setas).

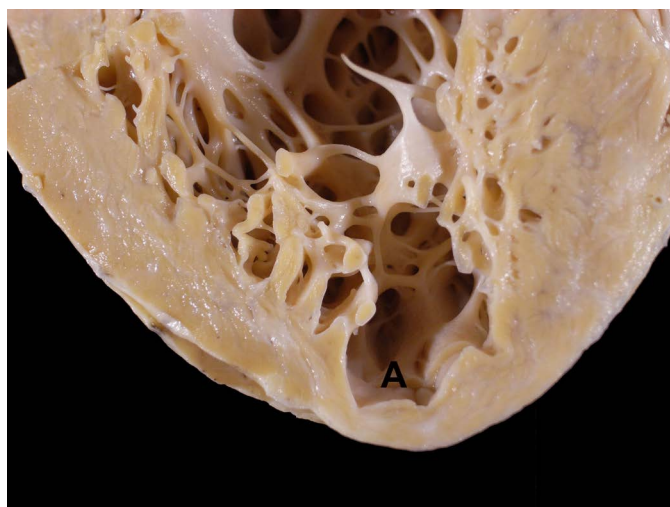


Figura 7 – Detalhe da ponta do ventrículo esquerdo mostrando a lesão típica da cardiopatia chagásica crônica, caracterizada por afinamento do miocárdio com formação de aneurisma (A).

Comentários

O caso mostra paciente jovem com cardiopatia chagásica crônica que se manifestou clinicamente por volta de 20 anos de idade, após diagnóstico de doença de Chagas congênita. Não havia história clara de tratamento da doença na infância. O coração explantado mostrava quadro típico da forma crônica cardíaca da doença.

Quanto aos achados da biópsia endomiocárdica pós-transplante, a presença de inflamação com mais de um foco de agressão aos cardiomiócitos é, em princípio, compatível com o diagnóstico de rejeição aguda celular grau 2R.¹⁸ Todavia, em se tratando de paciente que tem a doença de Chagas como cardiopatia primária nos obriga a fazer uma pesquisa mais exaustiva de parasitas, uma vez

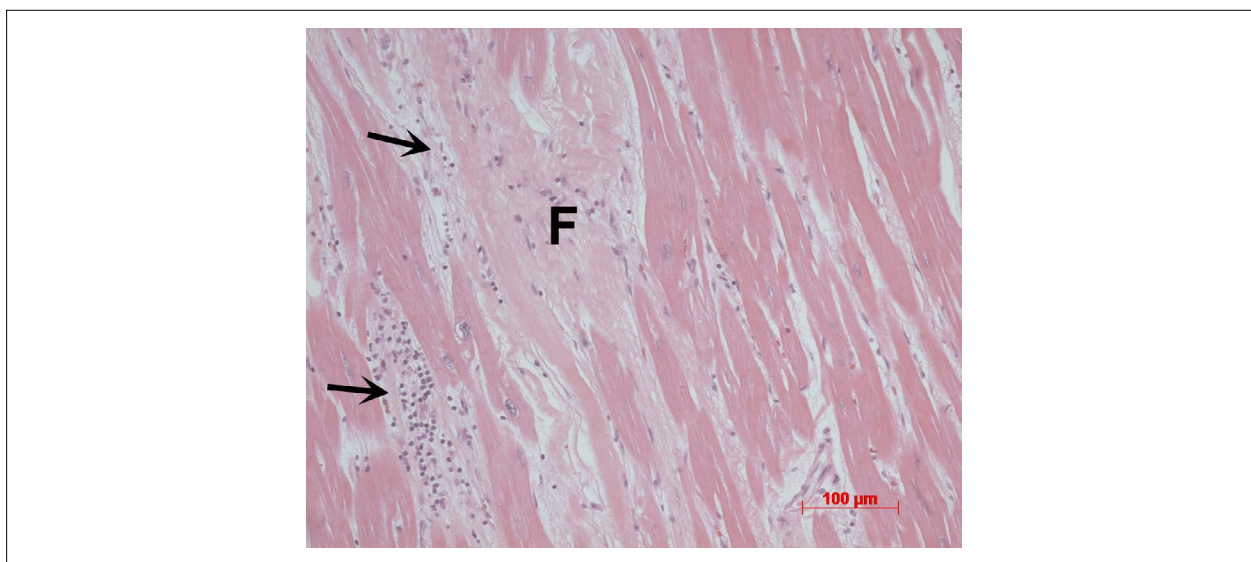


Figura 8 – Fotomicrografia do miocárdio do coração explantado, mostrando extensa fibrose (F) e focos de miocardite em atividade (seta). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 20X.

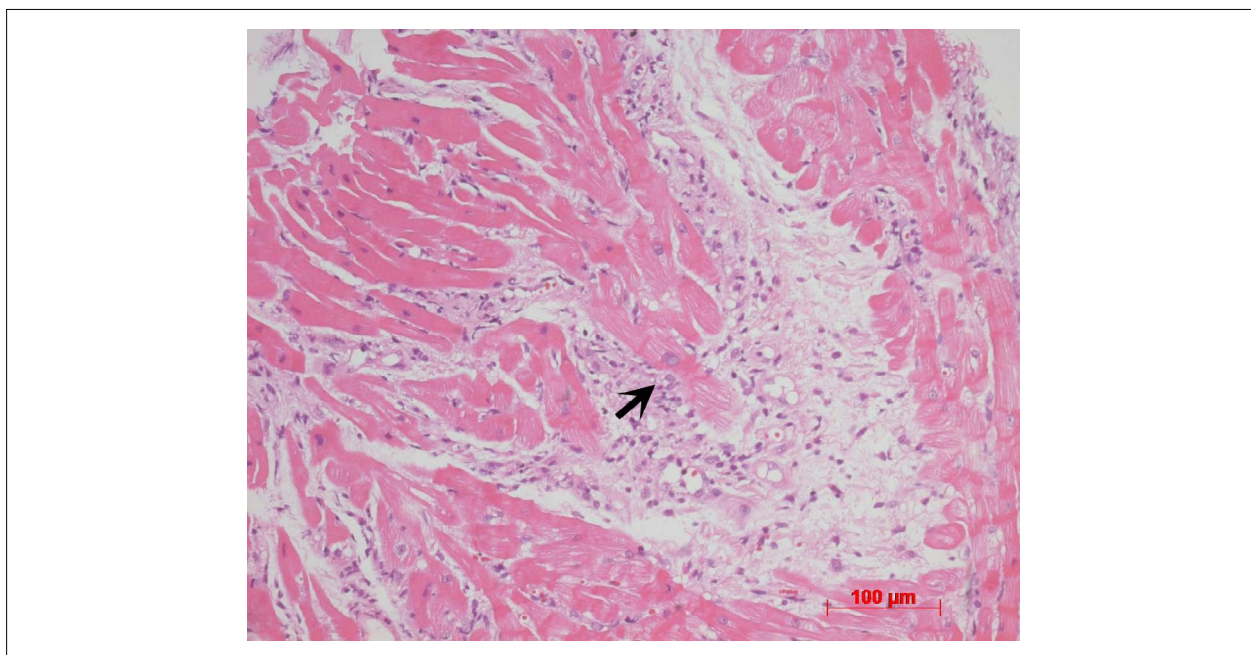


Figura 9 – Fotomicrografia da biópsia endomiocárdica para controle de rejeição pós-transplante. Nota-se quadro inflamatório difuso com focos de agressão a cardiomiócitos (seta). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 20 X.

que o quadro histológico de rejeição aguda celular 2R é idêntico ao da reativação. Realizada então esta pesquisa por imuno-histoquímica e depois em cortes mais aprofundados do bloco de biópsia, concluímos tratar-se de reativação da doença de Chagas no coração transplantado, o que permitiu então o tratamento adequado.

Sabe-se que a taxa de reativação depende do tratamento imunossupressor instituído, como descrito anteriormente.

O trabalho de Vidal et al.,¹⁹ mostrou ainda que o primeiro episódio de reativação ocorreu com uma mediana de 6,6 meses pós-transplante. Portanto, a rotina de avaliação de biópsias endomiocárdicas em pacientes transplantados cardíacos chagásicos deve incluir, sempre que houver quadro de rejeição aguda celular 2R ou de grau maior, uma avaliação bastante rigorosa dos cortes histológicos para possível detecção de parasitas. **(Dra. Vera Demarchi Aiello)**

Correlação Anatomoclínica

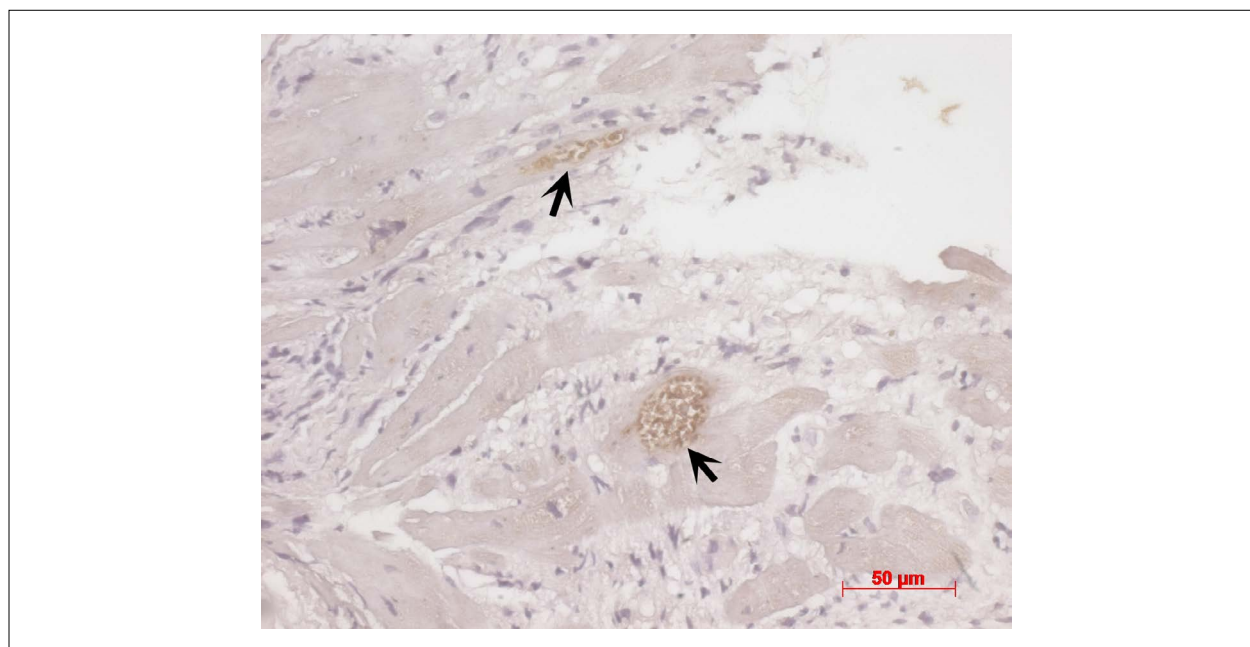


Figura 10 – Fotomicrografia de corte histológico da biópsia endomiocárdica, submetido a reação de imuno-histoquímica para parasitas do *T.cruzi*. Nota-se, em castanho, ninhos de amastigotas do parasita (setas). Contracoloração com hematoxilina de Harris, aumento da objetiva= 40X.

Referências

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, n. gen., n. s, agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909; 1(2):11-62.
2. Dias JC. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusion Chagas disease: historical aspects, present situation, and perspectives. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102(suppl. 1):s11-s18.
3. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(4):17-30.
4. Xavier SC, Roque AL, Bilac D. Distantiae transmission of *Trypanosoma cruzi*: a new epidemiological feature of acute Chagas disease in Brazil. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(5):e2878.
5. World Health Organization. (WHO). Chagas disease: control and elimination. Geneva, 2010 (A63-17 1-4- World Health Assembly Report.)
6. Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2014; 130:167-74.
7. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. Arq Bras Cardiol. 2011; 96(6):434-42.
8. Teixeira MM, Gazzinelli RT, Silva JS. Chemokines, inflammation and *Trypanosoma cruzi* infection. Trends Parasitol. 2002; 18(6):262-5.
9. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SC, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. Autoimmunity. 2006; 39(1):41-54.
10. Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Tropical Med Int Health. 2014; 19:943-57
11. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(11): e3312.
12. Moya P, Basso B, Moretti E, "Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up," Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2005; 38(supl2):33-40.
13. Cevallos AM, Hernández R. Chagas' Disease: Pregnancy and Congenital Transmission. BioMed Res Int. 2014; vol.2014, Article ID 401864 10 pages.
14. Dias JCP, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiol Serv Saúde. 2016 Jun; 25: 7-86.
15. Bacal F, Marcondes-Braga FC, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, Sociedade Brasileira de Cardiologia. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230-89.
16. Nogueira SS, Felizardo AA, Caldas IS, Gonçalves RV, Novaes RD. Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: a systematic review of clinical recommendations, Transplant Rev. 2018; 32(3):157-67.
17. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LFP, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas Disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Trans 2005; 5. 2017-21.
18. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11):1710-20.
19. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008; 27(6):597-602.



Rabdomiólise Exercional após Treinamento Militar Acompanhada de Disfunção Microvascular Sistêmica e Aumento de Citocinas no Plasma: Um Relato de Caso

Exertional Rhabdomyolysis after Military Training Paralleled by Systemic Microvascular Dysfunction and Plasma Cytokine Increase: A Case Report

Flavio Pereira,¹ Roger de Moraes,² Diogo Bavel,¹ Andrea Rocha de Lorenzo,¹ Eduardo Tibirica¹

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

Universidade Estácio de Sá,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A rabdomiólise exercional (RE), diagnosticada pela presença de dor muscular intensa e elevação súbita dos níveis séricos totais da enzima creatina quinase (CK), com ou sem mioglobínúria,¹ está intimamente relacionada com a fadiga aguda, durante o exercício,² bem como com o risco associado de lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas, e distúrbios eletrolíticos.³

A RE é altamente prevalente no treinamento militar, especialmente quando realizado em condições climáticas adversas, e muitos casos progredem rapidamente para insuficiência renal aguda e fatal. Além disso, estima-se que aproximadamente um terço dos casos de RE envolva homens jovens afrodescendentes, com baixo condicionamento físico, e desidratação extrema, ocorrendo durante o treinamento militar de verão.⁴ Nesse contexto, jovens clinicamente saudáveis são submetidos a rotinas de exercícios extenuantes realizados com uniformes e equipamentos de guerra e sem possibilidade de hidratação adequada.⁴

A avaliação da reatividade microvascular endotelial sistêmica é comprovadamente essencial para o estudo da fisiologia das doenças cardiovasculares e metabólicas.⁵ Adicionalmente, a microcirculação cutânea é considerada um leito vascular acessível e representativo na avaliação da reatividade e densidade microvascular sistêmicas.⁵ Considerando que a RE já mostrou estar relacionada com a diminuição da vasodilatação dependente do endotélio na circulação sistêmica no contexto experimental,⁶ é razoável especular que a RE também esteja associada à significativa disfunção sistêmica microcirculatória. Além disso, não há descrição na literatura especializada sobre a associação da RE com a função endotelial microvascular em humanos. Até onde sabemos, este é o primeiro relato dos efeitos prejudiciais da RE sobre a reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio em seres humanos.

Palavras-chave

Rabdomiólise; Exercício; Treinamento Intercalado de Alta Intensidade; Mialgia; Citocinas; Creatina Quinase; Músculo Esquelético.

Correspondência: Eduardo Tibirica •

Instituto Nacional de Cardiologia - Rua da Laranjeiras, 374. CEP 22240-006,

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: etibi@uol.com.br

Artigo recebido em 16/06/2018, revisado em 06/09/2018, aceito em 02/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190165

Relato de Caso

Este relato de caso é parte de uma pesquisa observacional, sem qualquer intervenção, que investiga o impacto dos cursos de treinamento militar especial no perfil de citocinas e na reatividade microvascular, bem como o risco de desenvolvimento de RE por membros da Força Aérea Brasileira que concluírem totalmente um período de treinamento de cinco semanas. O relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, sob o número de protocolo CAAE 49792515.6.0000.5272. Todos os sujeitos leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo CRI. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013. O paciente foi incentivado a compartilhar sua percepção acerca do evento clínico ocorrido durante o treinamento militar especial com seus colegas.

O paciente era um homem afrodescendente de 21 anos de idade, em boa forma física, Aspirante da Força Aérea Brasileira, que se candidatou voluntariamente para o treinamento militar de controle de distúrbios. O militar demonstrou excelente capacidade aeróbica para sua faixa etária (20-29 anos) no teste de corrida de Cooper (VO₂ máx de 54,66 ml/kg/min). O paciente não forneceu informações significativas sobre o histórico médico pessoal ou familiar, inclusive em relação à RE, e não fez uso de nenhuma medicação ou suplementação oral durante o período de treinamento militar. O sangue do paciente foi testado através da eletroforese de hemoglobina, que mostrou ausência de hemoglobina S. Dessa forma, foi possível considerar que o paciente não era portador de traço falciforme. Ele foi diagnosticado com RE no segundo dia de treinamento militar. Ele havia feito exercício de corrida, usando uniforme de combate e transportando um kit de 15 Kg, incluindo escudo e arma, com ingestão limitada de água, e após ter sido exposto a gases de pimenta e lacrimogêneo durante 45 minutos. Um dia antes, ele havia corrido 2.400 metros em 12 minutos e, em ambas as ocasiões, os exercícios de corrida foram realizados em condições de calor (32°C) e umidade (86% umidade relativa) típicas do verão do Rio de Janeiro, Brasil.

O paciente apresentou vômito, hipotensão postural, mialgia e fraqueza muscular na região do quadril e membros inferiores, sendo rapidamente encaminhado para o hospital da Força Aérea. Logo, desenvolveu um quadro de febre (temperatura axilar: 41°C), urina de coloração escura, edema nos membros inferiores e dificuldade de marcha.

Relato de Caso

As avaliações da reatividade microvascular foram realizadas um dia antes do início do treinamento e um dia após a alta hospitalar, na parte da manhã, entre 8h e 12h, após um jejum de 12 horas. Os testes microcirculatórios foram realizados após repouso de 20 minutos na posição supina e em uma sala com temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). A reatividade microvascular foi avaliada através do sistema de imagem *laser speckle* de contraste de imagem (PeriCam PSI-NR, Perimed AB, Järfälla, Suécia) em combinação com iontoforese da acetilcolina (ACh) para mensuração não invasiva e contínua das alterações na perfusão microvascular cutânea (em unidade de perfusão arbitrária, APU).⁷ Durante o teste de hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO), a oclusão arterial foi realizada com pressão supra-sistólica, utilizando-se um esfigmomanômetro por 3 minutos. Após a liberação da pressão, o fluxo máximo foi medido. A medida do fluxo sanguíneo microvascular cutâneo foi dividida pela pressão arterial média para obter a condutância vascular cutânea (CVC) em APU/mmHg. A densidade capilar, definida como o número de capilares perfundidos por mm^2 de pele, foi avaliada através de microscopia intravital de alta resolução em cores (Moritex, Cambridge, UK). O dorso da segunda falange do dedo médio da mão não dominante foi usado para aquisição de imagem. As imagens foram adquiridas e armazenadas para posterior análise off-line através de sistema integrado semi-automático (Microvision Instruments, Evry, França). A densidade capilar média foi obtida pelo cálculo da média aritmética do número de capilares visíveis (ou seja, perfundidos espontaneamente) contados em três campos microscópicos contíguos de 1 mm^2 cada, como descrito anteriormente.⁸

Os exames laboratoriais do paciente podem ser vistos na Tabela 1. Os níveis séricos da enzima CK foram mais de 5 vezes maiores do que os valores de referência laboratoriais e, em combinação com os sintomas, indicaram o diagnóstico de RE. O clearance da creatinina, calculada pela fórmula Cockcroft-Gault, foi sensivelmente reduzida. O tratamento consistiu principalmente de infusão intravenosa de solução salina ($\geq 2,5 \text{ L/dia}$) com bicarbonato, para normalização do pH e lavagem da mioglobina⁹ e para manter a produção adequada de urina. A tabela 2 mostra a avaliação de citocinas séricas, com níveis elevados de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-1Ra, mesmo após a alta hospitalar.

É de notar que, um dia após a alta hospitalar, a reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio foi gravemente prejudicada. Esses resultados podem ser observados tanto nas respostas vasodilatadoras microvasculares farmacológicas (acetilcolina induzida por), quanto fisiológicas (induzida por HRPO) (Figura 1). Finalmente, o recrutamento capilar cutâneo dependente de endotélio também foi prejudicado (Figura 1).

Após seis dias de hospitalização e mais duas semanas de repouso domiciliar, o paciente estava totalmente recuperado e apto a retomar suas atividades normais. O prognóstico de RE é geralmente bom quando o restabelecimento total ocorre.⁹

Discussão

Este relato de caso demonstra que a RE após exercício físico extenuante, realizado em condições ambientais adversas e com acesso limitado a água, pode vir acompanhada de

disfunção microvascular sistêmica persistente, detectável até 1 semana após o surgimento dos sintomas, até mesmo depois da normalização das dosagens enzimáticas e da resolução completa da disfunção renal. De fato, uma redução acentuada da reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio, induzida tanto por estímulos farmacológicos (acetilcolina) quanto fisiológicos (hiperemia reativa pós-oclusiva, HRPO), foi observada uma semana após o diagnóstico de RE. Além disso, a função capilar cutânea, mensurada como recrutamento capilar pós-isquêmico, também foi significativamente prejudicada, indicando uma perda da reserva vasodilatadora e da capacidade autorreguladora e a existência de disfunção endotelial microvascular grave.

É bem estabelecido que os exercícios de treinamento de intensidade moderada provocam efeitos benéficos sobre a ocorrência de doenças cardiovasculares, através da preservação da função endotelial vascular.¹⁰ Por outro lado, o exercício extenuante aumenta o metabolismo oxidativo e produz um ambiente pró-oxidante, e a consequente disfunção endotelial,¹¹ ao passo que a atividade física regular e moderada promove um estado antioxidante e preserva a função endotelial.¹⁰ Dessa forma, o exercício de alta intensidade, como o treinamento militar especial, em indivíduos sem treinamento prévio, pode ser prejudicial para a promoção da saúde vascular.

As alterações microvasculares descritas anteriormente ocorreram simultaneamente às alterações do perfil de citocinas séricas. No entanto, certamente não é possível estabelecer uma ligação entre ambos os fenômenos no presente relato de caso, já que outras mudanças metabólicas também poderiam estar envolvidas no surgimento da disfunção microvascular. Sabe-se que a RE está criticamente associada à produção de citocinas pró-inflamatórias.¹² Apesar de os níveis séricos de citocina não terem sido obtidos no dia da internação, foi observado um aumento tanto nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6), quanto nas anti-inflamatórias (IL-10, IL-1Ra), após a alta hospitalar, em relação aos valores obtidos imediatamente antes do treinamento militar. Os níveis séricos de IL-6 derivada do músculo, que é considerada um mediador chave liberado durante o exercício extenuante,¹³ geralmente começam a subir dentro da primeira hora de exercício prolongado, e continua a aumentar dependendo da duração do exercício.¹³ De fato, é bem estabelecido que o aumento de citocinas pró-inflamatórias no momento da lesão muscular influencia a síntese de proteínas de fase aguda e a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como uma resposta fisiológica para neutralizar uma resposta inflamatória.¹³ Além disso, tem sido demonstrado repetidamente que há um aumento nas citocinas anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10, após o exercício físico com mais de 2 horas de duração.¹³ Apesar disso, os níveis séricos de TNF- α não aumentaram uma semana após a RE, indicando que essa citocina tem um perfil cinético diferente, quando comparada com as citocinas pró-inflamatórias mencionadas anteriormente. Os níveis séricos de INF- γ não mostraram variações importantes no presente caso. Na realidade, a maioria dos estudos na literatura não conseguiram demonstrar um aumento significativo no plasma IFN- γ após o exercício.¹³

Os pontos fortes e as limitações da nossa abordagem experimental devem ser considerados. O uso de fluxometria microvascular cutânea por laser, bem como a avaliação dos

Tabela 1 – Exames laboratoriais do paciente antes do treinamento militar, durante a hospitalização (D, dias) e um dia após a alta hospitalar

Parâmetros	ANTES	D1	D2	D3	D4	D5	DEPOIS	Valores de Referência
Células vermelhas (10 ⁶ /μL)	5,3	5,8	5,0	4,6	4,4	4,9	5,3	4,5 – 6,2
Hemoglobina (g/dL)	15,8	16,9	14,5	13,5	13,0	15,1	15,4	13,5 – 18,0
Hematócrito (%)	47,5	51,5	43,3	40,5	38,1	43,2	47,0	40 – 54
Contagem de células brancas (μL)	9.000	18.600	9.580	7.120	6.470	8.920	9.200	5.000 – 10.000
Contagem de plaquetas (x1000/μL)	278	313	233	201	195	267	269	150 – 450
Uréia (mg/dL)	39	67	47	31	25	27	40	15 – 40
Creatinina (mg/dL)	1,05	2,1	1,3	1,6	1,4	1,2	1,03	0,6 – 1,2
Clearance da creatinina (mL/min)	121	60	98	80	106	123	120	97 – 137
Cálcio (mmol/L)	2,34	10,9	9,8	8,7	8,2	9,6	2,72	2,23 – 2,55
Magnésio (mg/dL)	1,9	2,3	2,1	1,8	2,5	2,4	2,1	1,6 – 2,6
Sódio (mmol/L)	138	140	136	142	155	141	138	137 – 145
Potássio (mmol/L)	3,6	4,2	3,6	3,7	3,3	4,2	4,1	3,6 – 5,0
Creatina quinase (U/L)	370	1.100	2.116	1.496	306	211	158	30 – 170
TSH (μIU/mL)	2,10	-	-	-	-	-	2,60	0,35 – 4,94
T3 (ng/ml)	1,13	-	-	-	-	-	1,49	0,59 – 1,49
T4 (ng/dl)	1,19	-	-	-	-	-	1,16	0,70 – 1,48

T3: triiodotironina; T4: tiroxina; TSH: hormônio estimulante da tireoide.

Tabela 2 – Níveis séricos de citocina (em pg/mL) do paciente antes do treinamento militar e um dia após a alta hospitalar

Citocinas	ANTES	DEPOIS
IL-1β	0,29	29,44
IL-6	0,41	0,74
IL-10	0,038	6,089
IL-1Ra	5,86	156,57
TNF-α	19,28	3,75
INF-γ	0,88	0,69

IL-1β: Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; IL-1Ra: receptor antagonista da IL-1; TNFα: fator de necrose tumoral alfa; INF-γ: Interferon gama.

níveis séricos de citocinas, ainda não são possíveis na prática clínica. Um ponto forte importante do presente relato de caso é a demonstração de disfunção microvascular endotelial sistêmica persistente e de reação inflamatória sistêmica, após a regressão clínica e laboratorial da RE. O processo inflamatório vascular duradouro observado no presente caso clínico poderia ter implicações no prognóstico de pacientes com RE. Entretanto, não foi possível reavaliá-los em intervalos de tempo mais longos no presente caso.

Conclusão

A RE pode ser acompanhada de disfunção microvascular sistêmica, mesmo após a cessação dos sintomas e normalização dos testes laboratoriais convencionais. O distúrbio microcirculatório ocorre concomitantemente às alterações dos níveis séricos das citocinas pró- e antiinflamatórias. Portanto, a RE deve ser sempre considerada num quadro clínico de dor e

incapacidade muscular, febre e urina escura após exercícios pesados, inclusive aqueles realizados por razões profissionais. Além disso, o relato de caso mostra que a RE pode estar associada com outras condições complexas e potencialmente graves, que são a disfunção microvascular e a inflamação sistêmica. Esses são achados recentes que nós gostaríamos de acrescentar ao raciocínio clínico. Se a avaliação da função microvascular estiver clinicamente disponível, ela pode ser outra avaliação potencialmente interessante a ser realizada nos pacientes com RE. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer a associação entre a disfunção microvascular e a RE, bem como suas implicações clínicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira F, Moraes R, Bavel D, Lorenzo AR,

Relato de Caso

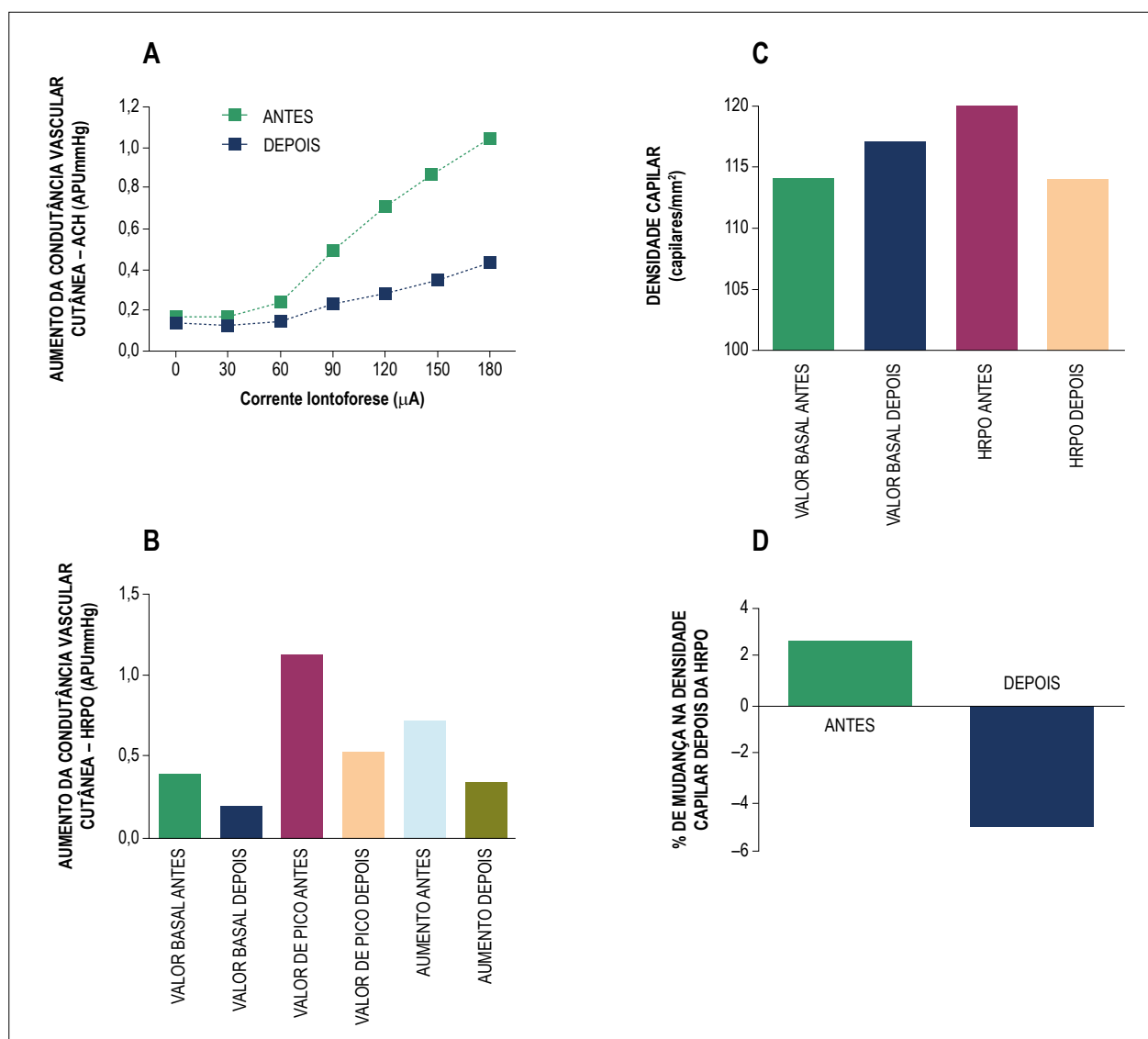


Figura 1 – Efeitos da iontoforese da acetilcolina (ACH) sobre a condutância microvascular cutânea (A, expressa em unidade de perfusão arbitrária, APU, dividida pela pressão arterial média, em mmHg) antes do treinamento militar (ANTES) e um dia após a alta hospitalar (DEPOIS). (B) Efeitos da hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) do antebraço sobre a condutância microvascular cutânea. (C) Densidade capilar funcional antes (BASAL) e durante a hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO), antes do treinamento militar (ANTES) e um dia após a alta hospitalar (DEPOIS). (D) Percentual de aumento das mudanças endotélio-dependentes na densidade capilar após a HRPO, antes do treinamento militar (ANTES) e um dia depois da alta hospitalar (DEPOIS).

Tibirica E; Obtenção de dados: Pereira F, Bavel D; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Tibirica E; Redação do manuscrito: Pereira F, Moraes R, Lorenzo AR, Tibirica E.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ e CNPq.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, Treves S, Laforet P, Jungbluth H, et al. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016; 2(1) e000151.
2. Finsterer J, Drory VE. Wet, volatile, and dry biomarkers of exercise-induced muscle fatigue. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:40.
3. Chatzizisis YS, Misirli C, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(8):568-74.
4. Armed Forces Health Surveillance B. Update: Exertional rhabdomyolysis, active component, U.S. Army, Navy, Air Force, and Marine Corps, 2011-2015. *MSSMR.* 2016;23(3):21-4.
5. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(1):370-2.
6. Cil O, Ertunc M, Gucer KS, Ozaltin F, Iskit AB, Onur R. Endothelial dysfunction and increased responses to renal nerve stimulation in rat kidneys during rhabdomyolysis-induced acute renal failure: role of hydroxyl radical. *Ren Fail.* 2012;34(2):211-20.
7. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, Bello A, Kohler O, de Moraes R, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2012;83(3):376-9.
8. Kaiser SE, Sanjuliani AF, Estado V, Gomes MB, Tibirica E. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals. *Microcirculation.* 2013; 20(8):703-16.
9. Knapik JJ, O'Connor FG. Exertional Rhabdomyolysis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Spec Oper Med.* 2016;16(3):65-71.
10. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.* 2015;117(2):207-19.
11. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(7):551-7.
12. Hamel Y, Mamoune A, Mauvais FX, Habarou F, Lallement L, Romero NB, et al. Acute rhabdomyolysis and inflammation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):621-8.
13. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002;8:6-48.



Equidade de Gênero na Saúde: Justiça ou Necessidade?

Gender Equity in Healthcare: An Issue of Justice or Need?

Viviana Guzzo Lemke^{1,2}

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – SBHCI,¹ São Paulo, SP – Brasil

Grupo MINT – Mulheres Intervencionistas,² Curitiba, PR – Brasil

Com grande interesse no assunto lemos o artigo “O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia”, de Faganello et al.,¹ em que são apresentadas as características profissionais e pessoais dos cardiologistas brasileiros. As diferenças significativas entre os gêneros foram ressaltadas no minieditorial “Perfil dos Cardiologistas Brasileiros: Um Olhar sobre Liderança Feminina na Cardiologia e sobre o Estresse – Desafios para a Próxima Década”, de Mesquita et al.,² em que peculiaridades como a remuneração e o pequeno número de mulheres na Cardiologia são analisadas sob um ponto de vista inquietante.

Essas matérias fazem coro com a “Carta das Mulheres”, de Oliveira et al.,³ documento alicerçado em objetivos atuais, mas que necessitam de trabalho incansável a longo prazo, com mudanças estruturais na cultura médica, especialmente no que se refere à participação da mulher em cargos executivos dentro das sociedades de especialidades médicas e entidades governamentais relacionadas à saúde da população.

O importante estudo “Demografia médica no Brasil 2018”, de Scheffer et al.,⁴ apresentou a todos uma realidade já conhecida pelos médicos cardiologistas: apesar de as mulheres, atualmente, serem a maioria dos estudantes nas escolas de Medicina, o que já se reflete nos médicos até 34 anos, faixa em que as médicas estão em maior número, na Cardiologia, 70% dos médicos são do sexo masculino. Essa realidade contribui ainda mais para o pequeno número de mulheres que escolhem a Cardiologia Intervencionista como área de atuação.

Reconhecendo a necessidade de uma maior e mais efetiva participação das mulheres na Medicina e na Ciência como um todo, a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista criou o grupo Mulheres INTervencionistas (MINT), cujo objetivo é buscar a igualdade de gênero tanto no âmbito profissional como do paciente, incentivando as médicas a escolher a Cardiologia Intervencionista, ajudando a alcançar chances de carreira iguais às dos homens, mas também aumentando a conscientização da comunidade intervencionista e de pesquisa sobre as disparidades relacionadas ao gênero no diagnóstico e tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares, apoiando a inscrição rotineira de mulheres em ensaios clínicos e assegurando a deferência das mulheres em todos os aspectos da literatura científica, sejam ensaios clínicos, diretrizes ou processos regulatórios.

Por fim, voltando à observação feita no minieditorial, o sexismo não pode deixar de ser analisado como um dos fatores de desincentivo às mulheres nas carreiras médicas. Trabalhar por igualdade de condições e de remuneração deve ser mais que um objetivo, pois, como relatado no importante editorial do *Lancet*, de fevereiro de 2019, “Feminism is for everybody” (“O feminismo é para todos”)⁵, a equidade de gênero não é apenas uma questão de justiça e direitos, mas crucial para produzir a melhor pesquisa e oferecer o melhor atendimento aos pacientes. Cabe às sociedades médicas encabeçarem essa mudança de paradigma para que as oportunidades sejam semelhantes para todos, agregando forças para que a conhecida capacidade de cuidar do outro, característica feminina, possa beneficiar nossos pacientes.

Palavras-chave

Cardiologistas; Mulheres; Medicina/tendências; Participação nas Decisões; Educação Médica; Liderança; Identidade de Gênero; Intervencionistas.

Correspondência: Viviana Guzzo Lemke •

Rua dos Curiangos, 1036. CEP 83327-158, Residencial Andorinhas,

Alphaville, Pinheiros, PR – Brasil

E-mail: viviana@terra.com.br



DOI: 10.5935/abc.20190168

Referências

1. Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA, Zimerman T, Malachias MB, Dutra OP, et al. O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):62-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190089>
2. Mesquita ET, Correia ETO, Barbeta LMS. Perfil dos Cardiologistas Brasileiros: Um Olhar sobre Liderança Feminina na Cardiologia e sobre o Estresse – Desafios para a Próxima Década. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):69-70. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/abc.20190132>
3. Oliveira GMM, Negri FEFO, Clausell NO, Moreira MC, Souza OF, Macedo AV, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia – Carta das Mulheres. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(6):713-4. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/abc.20190111>
4. Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AG, CREMESP. Demografia médica no Brasil 2018. São Paulo, SP: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018. 286 p. ISBN: 978-85-87077-55-4
5. The Lancet. Feminism is for everybody. *Lancet.* 2019;393(10171):493. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30239-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30239-9)



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

Edição de Março de 2019, vol. 112(3), pág. 326-368

Na “Atualização da Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e Esporte – 2019”, os seguintes nomes foram omitidos na publicação: Japy Angelini Oliveira Filho, editor associado e quinto nome na autoria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Antonio Claudio Lucas da Nobrega, da Universidade Federal Fluminense; Luiz Gustavo Marin Emed, Hospital Cardiológico Costantini; e Roberto Vital, do Comitê Paralímpico Brasileiro (CPB) e da Universidade Federal do Rio Grande Do Norte (UFRN), inseridos ao final da autoria, nesta ordem, e suas respectivas instituições.

Edição de Junho de 2019, vol. 112(6), pág. 775-781

No artigo original “Programa do Ginásio Experimental Olímpico e sua Associação com a Prevalência de Fatores de Risco Cardiovascular em Adolescentes: Estudo Transversal”, considerar como correta a grafia Carlos Scherr para o nome do autor Carlos Scheer.

Edição de Julho de 2019, vol. 113(1), pág. 20-30

No artigo original “Aplicação de Escores de Risco em Síndromes Coronárias Agudas: Como o ProACS se Comporta Diante de Outros Escores de Risco?” corrigir o título da figura 1 de Cruva ROC – Escores de Risco e mortalidade hospitalar para Curva ROC – Escores de Risco e mortalidade hospitalar.

Edição de Julho de 2019, vol. 113(1), pág. 62-68

Na figura 1 do artigo original “O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia” há um erro de porcentagem para a categoria de mulheres com 0 filhos. Considerar correto 45% ao invés de 4,5%.

Calendário

XVIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

08 a 10 de agosto de 2019
Centro de Eventos do Ceará

Internacional Cardiology Meeting & 46º Congresso Paranaense de Cardiologia

08 a 10 de agosto de 2019
Expo Unimed Curitiba

25º Congresso Cearense de Cardiologia

22 e 23 de agosto de 2019
Faculdade Unichristus

XXXIX Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019
HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

XXVIII Congresso Paraense de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019 HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

Congresso Alagoano de Cardiologia 2019

17 a 19 de outubro de 2019
Hotel Ritz Lagoa da Anta

XI Congresso Amazonense de Cardiologia

14 e 15 de novembro de 2019
Manus Plaza - Centro de Conveções

Vol. 113, Nº 3, Setembro 2019

Valvopatias

Febre Reumática: Uma Doença sem Cor

Estevão Tavares de Figueiredo, Luciana Azevedo, Marcelo Lacerda Rezende, Cristina Garcia Alves

Coronariopatia Aguda

Alta Atividade Plaquetária Residual em Resposta ao Ácido Acetilsalicílico na Síndrome Coronariana Aguda Sem Supra de ST: Comparação entre as Fases Aguda e Tardia

Marianna Deway Andrade Dracoulakis, Paul Gurbel, Marco Cattaneo, Herlon Saraiva Martins, José Carlos Nicolau, Roberto Kalil Filho

Hipertensão Arterial

Prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica em Comunidades Quilombolas do Estado de Sergipe, Brasil

Deyse Mirelle Souza Santos, Beatriz Santana Prado, Cristiane Costa da Cunha Oliveira, Marcos Antonio Almeida-Santos

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Pré-condições do Estresse Físico Agudo: O Coração contra a Lesão por Isquemia-Reperfusão através da Ativação do Sistema Nervoso Simpático

Alireza Imani, Hoda Parsa, Leila Gholami Chookalaei, Kamran Rakhshan, Masoomeh Golnazari, Mahdieh Faghihi