

Figura 1 da Pág. 96.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Alexandre Colafranceschi

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Ruhong Jiang

Tiago Senra

Vitor Guerra

COVID-19: gravidez e cardiopatia

Hipotensão pós-exercício: intervalado versus contínuo

Efeitos do losartan na obesidade

Hipertensão resistente em afrodescendentes

Medidas hipertensivas e obesidade infantojuvenil

A PA dos pais e o comprometimento autonômico de jovens do sexo masculino

Mecanismo da redução do colágeno I no coração obeso

Imagem Cardiovascular e Procedimentos Intervencionistas

COVID-19 e lesão cardíaca

Tromboembolismo Pulmonar na COVID-19

Doenças do aparelho circulatório e COVID-19



Sumário - Contents

Editorial

COVID-19: Um Novo Desafio para a Cardiopatia na Gravidez

COVID-19: A New Challenge in Pregnancy and Heart Disease

Walkiria Samuel Avila e Regina Coeli de Carvalho

..... página 1

Artigo Original - Original Article

Efeito Agudo do Exercício Intervalado versus Contínuo sobre a Pressão Arterial: Revisão Sistemática e Metanálise

Acute Effect of Interval vs. Continuous Exercise on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis

Raphael José Perrier-Melo, Eduardo Caldas Costa, Breno Quintella Farah, Manoel da Cunha Costa

..... página 5

Minieditorial - Short Editorial

Exercício Intervalado de Alta Intensidade versus Exercício Contínuo: Há Diferença na Magnitude de Redução da Pressão Arterial?

High-intensity Interval Training versus Continuous Exercise: Is There a Difference Regarding the Magnitude of Blood Pressure Reduction?

Filipe Ferrari e Vítor Magnus Martins

..... página 15

Artigo Original - Original Article

Bloqueio de Receptores AT₁ Melhora o Desempenho Funcional Miocárdico na Obesidade

AT₁ Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity

Silvio Assis de Oliveira-Junior, Nayara de Araújo Muzili, Marianna Rabelo de Carvalho, Gabriel Elias Ota, Camila Souza de Moraes, Larissa Fregapani da Costa Vieira, Mateus Oliveira Ortiz, Dijon H. S. Campos, Marcelo Diacardia Mariano Cezar, Marina Politi Okoshi, Katashi Okoshi, Antonio C. Cicogna, Paula Felipe Martinez

..... página 17

Minieditorial - Short Editorial

Tratamento Direcionado ao Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na Obesidade

Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo

..... página 29

Artigo Original - Original Article

Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente vs. Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes

Clinical Characteristics of Resistant vs. Refractory Hypertension in a Population of Hypertensive Afrodescendants

Cristiano Macedo, Roque Aras Junior, Isabella Sales de Macedo

..... página 31

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial: Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente versus Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes

Short Editorial: Clinical Characteristics of Resistant vs. Refractory Hypertension in a Population of Hypertensive Afro-descendants

Rui Póvoa

..... página 40

Artigo Original - Original Article

Medidas Hipertensivas em Escolares: Risco da Obesidade Central e Efeito Protetor da Atividade Física Moderada-Vigorosa

Hypertensive Measures In Schoolchildren: Risk Of Central Obesity And Protective Effect Of Moderate-To-Vigorous Physical Activity

Tatiana Affornali Tozo, Beatriz Oliveira Pereira, Francisco José de Menezes Junior, Cristianne Morgado Montenegro, Carla Marisa Maia Moreira, Neiva Leite,

..... página 42

Minieditorial - Short Editorial

A Atividade Física no Presente Pode Ser a Receita para Evitar os Males da Obesidade e Hipertensão no Futuro

Physical Activity in the Present Can Be the Recipe to Avoid the Ills of Obesity and Hypertension in the Future

Roberto Jorge da Silva Franco

..... página 50

Artigo Original - Original Article

História Familiar de Hipertensão Prejudica o Balanço Autonômico, mas não a Função Endotelial em Jovens Jogadores de Futebol

Family History of Hypertension Impairs the Autonomic Balance, but not the Endothelial Function, in Young Soccer Players

Walter Vargas e Katya Rigatto

..... página 52

Minieditorial - Short Editorial

Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens

Heart Rate Variability as an Indicator of Cardiovascular Risk in Young Individuals

Breno Quintella Farah

..... página 59

Artigo Original - Original Article

A Redução do Colágeno Tipo I está Associada ao Aumento da Atividade da Metaloproteinase-2 e da Expressão Proteica de Leptina no Miocárdio de Ratos Obesos

Decreased Collagen Type I Is Associated With Increased Metalloproteinase-2 Activity And Protein Expression Of Leptin In The Myocardium Of Obese Rats

Danielle Cristina Tomaz da Silva-Bertani, Danielle Fernandes Vileigas, Gustavo Augusto Ferreira Mota, Sérgio Luiz Borges de Souza, Loreta Casquel De Tomasi, Dijon Henrique Salomé de Campos, Adriana Fernandes de Deus, Paula Paccielli Freire, Carlos Augusto Barnabe Alves, Carlos Roberto Padovani, Antonio Carlos Cicogna

..... página 61

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Dinâmica do Acoplamento da Condução Atrioventricular à Variação dos Intervalos RR em Atletas e Indivíduos Sedentários

Assessing Dynamic Atrioventricular Conduction Time to RR-interval Coupling in Athletes and Sedentary Subjects

Paulo Roberto Benchimol-Barbosa, Olivassé Nasario-Junior, Jurandir Nadal

..... página 71

Minieditorial - Short Editorial

Distúrbios do Sistema de Condução Atrioventricular e Potenciais Riscos de Eventos Arrítmicos em Atletas de Alta Resistência

Atrioventricular Conduction System Disorders and Potential Risks of Arrhythmic Events in Endurance Athletes

Carlos Alberto Cordeiro Hossri

..... página 78

Artigo Original - Original Article

Custo-efetividade do Stent Farmacológico na Intervenção Coronariana Percutânea no SUS

Cost-effectiveness of Drug-Eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention in Brazil's Unified Public Health System (SUS)

João Addison Pessoa, Felipe Maia, Edirley Maia, Maurício Sales de Oliveira, Denizar Viana, Esmeralci Ferreira, Denilson Campos Albuquerque

..... página 80

Minieditorial - Short Editorial

Stents Farmacológicos para Todos: o Preço Vale a Pena?

Drug-Eluting Stents for Everyone: Is the Price Worth It?

Marcos Danilo P. Oliveira, Vanessa Teich, Adriano Caixeta

..... página 90

Artigo Original - Original Article

Implementação do Programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do Get With The Guidelines® em Hospitais Brasileiros: Desenho do Estudo e Fundamento

Implementation of a Best Practice in Cardiology (BPC) Program Adapted from Get with the Guidelines in Brazilian Public Hospitals: Study Design and Rationale

Fabio Papa Taniguchi, Sabrina Bernardes-Pereira, Suzana Alves Silva, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Louise Morgan, Anne B. Curtis, Kathryn Taubert, Denilson Campos de Albuquerque, Bernadete Weber, Pedro Paulo Magalhães Chrispim, Camila Pereira Pinto Toth, Erica Deji Moura Morosov, Gregg C. Fonarow, Sidney C. Smith Jr., Angelo Amato Vincenzo de Paola

..... página 92

Minieditorial - Short Editorial

Implementação de Programas de Melhoria de Qualidade Assistencial

Implementation of Healthcare Quality Improvement Programs

Felix J. A. Ramires

..... página 100

Artigo Original - Original Article

Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses

Quercetin Ameliorates Lipid and Apolipoprotein Profile in High-Dose Glucocorticoid Treated Rats

Hoda Derakhshanian, Mahmoud Djalali, Abolghassem Djazayeri, Mohammad Hassan Javanbakht, Mahnaz Zarei, Azita Hekmatdoost, Ghazaleh Eslamian, Seyyede Somayyeh Mirhashemi, Ahmad Reza Dehpour

..... página 102

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial: Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses

Short Editorial: Quercetin Ameliorates Lipid and Apolipoprotein Profile in High-Dose Glucocorticoid Treated Rats

Bruna Paola Murino Rafacho

..... página 109

Artigo de Revisão - Review Article

Imagem Cardiovascular e Procedimentos Intervencionistas em Pacientes com Infecção pelo Novo Coronavírus

Cardiovascular Imaging and Interventional Procedures in Patients with Novel Coronavirus Infection

Isabela Bispo Santos da Silva Costa, Carlos Eduardo Rochitte, Carlos M. Campos, Silvio Henrique Barberato, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Cesar Higa Nomura, Alexandre A. Abizaid, Giovanni Cerri, Roberto Kalil Filho, Ludhmila Abrahão Hajjar

..... página 111

Artigo de Revisão - Review Article

Síndrome Cardiorrenal Aguda: Qual Critério Diagnóstico Utilizar e sua Importância para o Prognóstico?

Acute Cardiorenal Syndrome: Which Diagnostic Criterion to Use And What is its Importance for Prognosis?

Andréa de Melo Leite, Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, André Casarsa Marques, João Luiz Fernandes Petriz, Denilson Campos Albuquerque, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Antonio José Lagoeiro Jorge, Humberto Villacorta, Wolney de Andrade Martins

..... página 127

Ponto de vista - Viewpoint

Uso Adequado das Novas Diretrizes de Função Diastólica na Avaliação de Atletas. Nem Sempre é o que Parece Ser

Appropriate Use of Diastolic Function Guideline When Evaluating Athletes: It is not Always what it Seems to Be

Carlos Eduardo Suaide Silva

..... página 134

Imagem - Image

Lesão Miocárdica na COVID-19: Um Desafio para o Cardiologista Clínico

Myocardial Injury in COVID-19: a Challenge for Clinical Cardiologists

Roberto Cintra de Azevedo Aragão, Mariana Carvalho Alves, Hellen Dutra Passos, Luiz Flavio Galvão Gonçalves, Leonardo Baumworcel, José Augusto Soares Barreto-Filho

.....página 139

Relato de Caso - Case Report

Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar – Comportamento Pró - Trombótico da COVID-19

SARS-Cov-2 Infection and Pulmonary Thromboembolism – The Prothrombotic State in COVID-19

Hellen Dutra Passos, Mariana Carvalho Alves, Leonardo Baumworcel, João Paulo Cerqueira Vieira, Juliane Dantas Seabra Garcez, Antônio Carlos Sobral Sousa

.....página 142

Carta ao Editor - Letter to the Editor

A Existência Prévia de Doenças do Aparelho Circulatório Acelera a Mortalidade por COVID-19?

Does Existence of Prior Circulatory System Diseases Accelerate Mortality Due to COVID-19?

Carlos Dornels Freire de Souza, Thiago Cavalcanti Leal, Lucas Gomes Santos

.....página 146

Errata - Erratum

.....página 148



ABC Cardiol

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editor de Mídias Sociais

Tiago Senra

Editor de Consultoria Chinesa

Ruhong Jiang

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos

Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou

Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e

Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enio Bufolo – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Paulo Ricardo Avancini Caramori

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GEORA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 115, Nº 1, Julho 2020

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Internal Design Department

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



COVID-19: Um Novo Desafio para a Cardiopatia na Gravidez

COVID-19: A New Challenge in Pregnancy and Heart Disease

Walkiria Samuel Avila¹  e Regina Coeli de Carvalho² 

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Geral de Fortaleza, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA),² Fortaleza, CE - Brasil

O novo coronavírus (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) é o agente etiológico da COVID-19 (doença do novo coronavírus 2019), cujo surto foi declarado pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020.¹ Apesar de terem sido obtidos o isolamento, o sequenciamento genético e a análise estrutural do SARS-CoV-2, ainda não existem terapias específicas para COVID-19.

Os primeiros dados epidemiológicos indicam pior evolução e maior mortalidade para os pacientes com COVID-19 portadores de doenças crônicas, como cardiopatia e hipertensão arterial. O Ministério da Saúde do Brasil expandiu esse grupo de alto risco para grávidas, puérperas e mulheres após aborto.²

Evidências epidemiológicas anteriores sugerem fortemente que as mulheres grávidas têm um risco aumentado de doenças graves e morte por infecções virais durante pandemias, como a gripe.³

Alterações fisiológicas no período gestacional não aumentam apenas suscetibilidade a infecção viral, mas também a gravidade dessa doença (1).^{4,6} Durante a gravidez, a resposta imune predomina através das células T-helper 2 (Th2), que protegem o feto, mas tornam a mãe mais vulnerável a infecções virais, que são combatidas de forma mais eficaz pelas células Th1.⁷

Grávidas infectadas com o vírus influenza, subtipo H1N1, e com dois outros coronavírus patogênicos, SARS-CoV (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) e MERS-CoV (do inglês, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*), apresentaram alta morbimortalidade durante a gravidez e após o parto. Estimou-se que 90% das grávidas com essas infecções virais evoluíram para insuficiência respiratória grave com complicações obstétricas, como aborto, parto prematuro e crescimento intrauterino restrito. Em grávidas infectadas com

SARS-CoV ou MERS-CoV, foi relatada mortalidade materna de até 25%, mas não houve relato de transmissão vertical transplacentária.⁸

Não há dados de que a gravidez aumente a suscetibilidade à COVID-19. Apesar de escassa evidência, parece que a COVID-19 durante a gravidez é menos grave do que as infecções pelo vírus influenza subtipo H1N1, SARS-CoV e MERS-CoV.

Estudos em grávidas infectadas com o SARS-CoV-2 são limitados a pequenas séries. Uma revisão sistemática⁹ de 108 grávidas com COVID-19 identificou tosse e febre como as principais queixas, presentes em quase 80% das mulheres, enquanto dispnéia foi informada por apenas 12%. Não há relato de morte materna. Das três pacientes graves que precisaram de ventilação mecânica, duas apresentavam obesidade (índice de massa corporal > 35) como fator de morbidade.

Outro estudo¹⁰ avaliando 116 grávidas com pneumonia por COVID-19 concluiu que as características clínicas da pneumonia das grávidas eram semelhantes àquelas da população geral. Atualmente não há evidência de que grávidas com COVID-19 estejam mais propensas a desenvolver pneumonia grave em comparação a não grávidas. Felizmente, não houve aumento de aborto espontâneo nem de parto prematuro natural, nem ainda evidência de transmissão vertical de SARS-CoV-2.

Transmissão perinatal de COVID-19: Devemos nos preocupar? Dos 75 recém-nascidos de mães com COVID-19, apenas um foi positivo para o vírus e apresentou evolução clínica satisfatória com leve alteração nas enzimas hepáticas.⁹ Entretanto, alguns bebês que testaram negativo para COVID-19 apresentaram linfocitopenia e achados radiológicos de pneumonia, e um apresentou coagulação intravascular disseminada. Todos os bebês se recuperaram totalmente.^{11,12} Em vista disso, não se pode excluir a possibilidade de uma resposta subclínica de fetos e recém-nascidos à infecção materna, nem transmissão vertical transplacentária. Portanto, recomenda-se o monitoramento cuidadoso de recém-nascidos de mães com COVID-19.

As grávidas com cardiopatia ou hipertensão arterial e infecção pelo SARS-CoV-2 devem ser consideradas de maior risco para mortalidade? O documento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para conduta em doenças cardíacas na gravidez,¹³ que inclui protocolos de cuidados, estratégias de tratamento e prevenção de complicações cardíacas durante a gravidez, contribuiu para a redução da mortalidade materna no Brasil. No entanto, enfrentamos a emergência da COVID-19, uma doença que compromete essas conquistas. A continuidade das pesquisas clínicas e novas abordagens

Palavras-chave

Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Gravidez; Gravidez de Alto Risco; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Pneumonia; Hipertensão/prevenção e controle; Fatores de Risco; Morbidade; Mortalidade.

Correspondência: Walkiria Samuel Avila •

Rua Martiniano de Carvalho 864, cj 1107-1108

Bela vista - São Paulo CEP01321-000

E-mail: val_walkiria@incor.usp.br

Artigo recebido em 22/05/2020, revisado em 27/05/2020, aceito em 27/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200511>

Tabela 1 – Impacto das alterações fisiológicas cardiovasculares e respiratórias em grávidas cardiopatas com SARS-CoV-2

• Desequilíbrio do sistema imune materno: atenuação Th1 e dominância Th2 - Risco de infecções virais
• Aumento do consumo de oxigênio: hipoventilação, apneia ou comprometimento da troca gasosa - Hipoxemia materna e fetal
• Diminuição da capacidade residual funcional pulmonar materna (10%-25%) - Hipoxemia
• Hiperemia e edema de vias aéreas superiores - Dificuldade na intubação endotraqueal
• Aumento do Volume das mamas e necessidade de intubação e sequência rápida devido a esvaziamento gástrico retardado - Risco de aspiração
• Redução da resistência vascular sistêmica - Hipotensão materna e hipoxemia
• Aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico - Insuficiência cardíaca
• Ventilação Mecânica
Hipoventilação e alcalose respiratória - Vasoconstrição uterina
Hipoventilação e hipercapnia - Acidose respiratória fetal
PaO2 materna deve ser mantida ≥ 70 mmHg - Adequada oxigenação fetal
• Risco aumentado de tromboembolismo
Aumento nos fatores de coagulação (V, VIII, X e von Willebrand)
Redução nos níveis de proteína S
Compressão uterina da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda
Trauma local da veia cava inferior e da veia ilíaca esquerda durante o parto
Após parto cesárea

Tabela 2 – COVID-19 / Cardiopatia / Gravidez - Características e diagnóstico diferencial da triade

	Covid-19	Cardiopatia	Gravidez normal
Sintomas	Febre ($>37,8$ °C), mialgia, fadiga, anorexia, dor de garganta, congestão nasal e conjuntival, tosse, dispneia, anosmia, anorexia, odinofagia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal.	Dispneia, palpitação, dor torácica, síncope, hemoptise, fadiga, edema de membros inferiores, ortopneia, tosse seca	Náusea, vômito, edema, dispneia, fadiga, palpitações, tontura, epistaxe, rinite gestacional, cefaleia, dor abdominal
Aparecimento dos sintomas e idade gestacional	Qualquer idade gestacional ou puerpério	Em geral no 2 e 3 trimestre e puerpério	Qualquer idade gestacional
História	Sem cardiopatia prévia	Cardiopatia prévia	Sem cardiopatia prévia
Exames laboratoriais	RT-PCR swab nasofaríngeo positivo para COVID-19 Linfocitopenia Aminotransferases (ALT/AST): elevadas ureia/creatinina alteradas Dimero d: elevado	Peptídeo natriurético tipo B: níveis altos	Dimero d: normal ou levemente elevado
Exames de imagem	Ecocardiograma: normal Raio-X de tórax: com ou sem alteração Tomografia de tórax: opacidade em "vidro fosco"	Ecocardiograma: lesão cardíaca estrutural Alteração de raio- X/tomografia de tórax: cardiomegalia e/ou congestão pulmonar	Ecocardiograma: normal Raio-X de tórax: normal

RT-PCR: em inglês: reverse transcription polymerase chain reaction assay; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

para integrada para o subgrupo de grávidas com cardiopatia ou hipertensão afetadas pelo SARS-CoV-2 são mandatórias.

A perspectiva de desfecho otimista para a combinação de gravidez e infecção pelo SARS-CoV-2 torna-se incerta em mulheres com cardiopatia ou distúrbios hipertensivos, pois essas duas condições cardíacas isoladamente representam as principais causas de mortalidade materna e fetal na gravidez.

É importante que a suspeita clínica de COVID-19 em mulheres grávidas com doença cardíaca seja descartada. Doenças cardíacas e COVID-19 têm sintomas em comum, o que pode levar a erro diagnóstico (Tabela 2). Em vista disso e considerando a atual pandemia, testes para SARS-CoV-2 devem fazer parte das boas práticas de triagem para grávidas com doença cardíaca.

As Alterações fisiológicas no sistema cardiorrespiratório devidas à gravidez não aumentam a suscetibilidade à

infecção pelo vírus, mas podem piorar o desfecho materno^{4,6}. As alterações respiratórias na gravidez levam a redução da capacidade pulmonar total e da complacência torácica no final da gestação. Além disso a hipóxia materna decorrente da hipoventilação e do comprometimento nas trocas gasosas reduz a oferta de oxigênio para o feto, e conseqüentemente, morte intra-uterina. Nesse contexto, a pneumonia da COVID-19 progride rapidamente de consolidação pulmonar focal para difusa bilateral, predispondo a grave insuficiência respiratória hipoxêmica.

COVID-19 pode levar a injúria cardíaca por múltiplos mecanismos, resultando em resposta inflamatória extrema com lesão endotelial e miocardite.¹⁴ Na gravidez e no período pós-parto, insuficiência cardíaca aguda deve ser considerada em algumas circunstâncias, como cardiomiopatia periparto, miocardite viral e edema pulmonar não cardiogênico. Edema pulmonar é também visto em grávidas saudáveis em decorrência de importantes alterações no volume intravascular durante o trabalho de parto e após o parto. Da mesma forma, alterações hemodinâmicas na gestação causam aumento no gradiente da válvula mitral estenótica e pode levar a congestão pulmonar. A cardiopatia congênita cianótica, as lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração ou grave disfunção ventricular sistólica apresentam maior risco de complicações cardíacas em mulheres grávidas. A queda da resistência vascular sistêmica piora a hipoxemia em mulheres grávidas com hipertensão pulmonar e com tetralogia de Fallot não corrigida.

Coagulopatia sistêmica é um aspecto crítico de morbimortalidade na COVID-19.¹⁴ O estado de hipercoagulabilidade da gravidez eleva o risco de tromboembolismo em mulheres cardiopatas. Nesse cenário, a combinação de COVID-19 e prótese valvular mecânica ou fibrilação atrial na doença valvar reumática aumenta o risco de eventos tromboembólicos em mulheres grávidas. Vale ressaltar que, a cada trimestre da gestação, os níveis de dímero-D aumentam, fato que deve ser considerado na interpretação para diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

Inflamação sistêmica e coagulopatia na COVID-19 elevam o risco de ruptura da placa aterosclerótica e infarto agudo do

miocárdio.¹⁴ A significativa implicação de infecção pelo SARS-CoV-2 para o sistema cardiovascular é evidenciada por injúria miocárdica aguda (altos níveis de troponina I ultrasensível e/ou novas anormalidades no ECG/ecocardiograma), arritmias cardíacas complexas e parada cardíaca. Durante a gravidez, síndrome coronariana aguda não é comum. Entretanto, infecções, em especial no pós-parto, são fatores de risco para infarto do miocárdio. As causas mais frequentes de infarto do miocárdio na gravidez são dissecação espontânea de artéria coronária, aterosclerose, trombose coronariana e artérias normais na angiografia com comprometimento da microcirculação coronariana.

Estudos recentes mostraram que a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2) é um receptor funcional de SARS-CoV-2.¹⁵ O sistema renina-angiotensina é o principal responsável pela regulação da pressão arterial e a ECA2 tem papel crítico no controle da fisiologia cardiovascular em grávidas. Angiotensina-(1-7) é significativamente elevada em grávidas saudáveis quando comparadas a não grávidas. Na pré-eclâmpsia, os níveis plasmáticos de angiotensina (1-7) são reduzidos e a angiotensina II plasmática é consistentemente elevada, o que contribui para o desenvolvimento de hipertensão nessas gestantes. Além disso, grávidas com hipertensão crônica apresentam maior risco de pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP. Contudo, a relação entre regulação positiva de ECA2 e SARS-CoV-2 na gravidez requer estudos adicionais.

Por fim, atualmente, não há dados sobre o desfecho da gravidez em pacientes com cardiopatia ou hipertensão arterial e COVID-19. Entretanto, essas pacientes têm que ser consideradas um grupo de alto risco.

Devido à falta de terapêutica específica e de vacina para COVID-19, precisamos estar preparados para prevenir e tratar complicações cardiovasculares na gestação.¹³ Cuidado integrado e multidisciplinar deve visar à otimização da terapia, à orientação das pacientes quanto aos riscos da COVID-19 e ao seu tratamento em uma eventual infecção por SARS-CoV-2.

As graves consequências da COVID-19 somadas às complicações de grávidas com cardiopatia ou hipertensão arterial podem determinar pior desfecho materno e prognóstico incerto.

Referências

1. World Health Organization. (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. [Cited in 2020 Apr 23] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. [Citado em 19 abr 2020] Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-Cl-nico-para-o-Covid-19.pdf>
3. Meljer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Aug;94(8):797-819.
4. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8.
5. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. 2017 Aug;156:82-6.
6. Hegewald MJ. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):1-13.
7. Kwon JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014 May; 71(5):387-90.
8. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020 Feb 10;12(2):194.

9. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19 : A systematic review of 108 pregnancies Acta Obstetric Gynecol Scand. 2020;00:1-7
10. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases Am J Obstetr Gynecol. 2020
11. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60.
12. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID_19 associated SARS-Cov2: Should we worry? Clin Infect Dis, 2020 Mar 1;ciaa226. Online ahead of print
13. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, Lucena AJG, Marques-Santo C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and family Planning in women with Heart Disease-2020- Arq Bras Cardiol. 2020;114(5):849-942.
14. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19, Am J Emerg Med. 2020 Apr 18;S0735-6757(20)30277-1.
15. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C, The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 Cardiovasc Res. 2020 May 1;116(6):1097-1100.



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

Efeito Agudo do Exercício Intervalado versus Contínuo sobre a Pressão Arterial: Revisão Sistemática e Metanálise

Acute Effect of Interval vs. Continuous Exercise on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis

Raphael José Perrier-Melo,¹ Eduardo Caldas Costa,² Breno Quintella Farah,³ Manoel da Cunha Costa⁴

Faculdade Pernambucana de Saúde,¹ Recife, PE - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Educação Física,² Natal, RN - Brasil

Universidade Federal Rural de Pernambuco,³ Recife, PE - Brasil

Universidade de Pernambuco - Educação Física,⁴ Recife, PE - Brasil

Resumo

Fundamento: O exercício aeróbio contínuo (EC) é uma das principais recomendações não farmacológicas para prevenção e tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O EC é seguro e eficaz para reduzir a pressão arterial cronicamente, assim como nas primeiras horas após sua realização, fenômeno conhecido por hipotensão pós-exercício (HPE). O exercício intervalado (EI) também gera HPE.

Objetivo: Essa revisão sistemática e metanálise buscou comparar a magnitude da HPE entre o EC e EI em adultos.

Métodos: Realizou-se uma revisão sistemática de estudos publicados em revistas indexadas nas bases PubMed, Web of Knowledge, Scopus e CENTRAL até março de 2020 que compararam a magnitude da HPE entre o EC versus EI. Foi definida HPE entre 45 e 60 minutos pós-exercício. As diferenças entre grupos sobre a pressão arterial foram analisadas por meio do modelo de efeito aleatório. Os dados foram reportados como diferença média ponderada (WMD) e 95% de intervalo de confiança (IC). Valor *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A escala TESTEX (0 a 15) foi usada para verificação da qualidade metodológica dos estudos.

Resultados: O EI apresentou HPE de maior magnitude sobre a pressão arterial sistólica (WMD: -2,93 mmHg [IC95%: -4,96, -0,90], *p* = 0,005, *I*² = 50%) e pressão arterial diastólica (WMD: -1,73 mmHg [IC95%: -2,94, -0,51], *p* = 0,005, *I*² = 0%) quando comparado ao EC (12 estudos; 196 participantes). A pontuação dos estudos na escala TESTEX variou entre 10 e 11 pontos.

Conclusões: O EI gerou HPE de maior magnitude quando comparado ao EC entre 45 e 60 minutos pós-exercício. A ausência de dados sobre eventos adversos durante o EI e EC nos estudos impede comparações sobre a segurança dessas estratégias. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):5-14)

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Hipotensão Pós Exercício; Terapia por Exercício; Exercício; Revisão.

Abstract

Background: Continuous aerobic exercise (CE) is one of the main non-pharmacological recommendations for hypertension prevention and treatment. CE is safe and effective to reduce blood pressure chronically, as well as in the first few hours after its performance, a phenomenon known as post-exercise hypotension (PEH). Interval exercise (IE) also results in PEH.

Objective: This systematic review and meta-analysis sought to compare the magnitude of PEH between CE and IE in adults.

Methods: A systematic review of studies published in journals indexed in the PubMed, Web of Knowledge, Scopus and CENTRAL databases was performed until March 2020, which compared the magnitude of PEH between CE and IE. PEH was defined as between 45-60 minutes post-exercise. The differences between groups on blood pressure were analyzed using the random effects model. Data were reported as weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (CI). A *p*-value <0.05 was considered statistically significant. The TESTEX scale (0-15) was used to verify the methodological quality of the studies.

Results: The IE showed a higher magnitude of PEH on systolic blood pressure (WMD: -2.93 mmHg [95% CI: -4.96, -0.90], *p* = 0.005, *I*² = 50%) and diastolic blood pressure (WMD: -1.73 mmHg [IC95%: -2.94, -0.51], *p* = 0,005, *I*² = 0%) when compared to CE (12 studies, 196 participants). The scores of the studies on the TESTEX scale varied from 10 to 11 points.

Conclusions: The IE resulted in a higher magnitude of PEH when compared to CE between 45 and 60 minutes post-exercise. The absence of adverse event data during IE and CE in the studies prevents comparisons of the safety of these strategies. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):5-14)

Keywords: Hypertension; Blood Pressure; Post-Exercise Hypotension; Exercise Therapy; Exercise; Review.

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

Correspondência: Raphael José Perrier-Melo •

Faculdade Pernambucana de Saúde - Educação Física - Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861. CEP 51210-902, Recife, PE - Brasil

E-mail: perrierprof@gmail.com

Artigo recebido em 25/02/2019, revisado em 14/05/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190107>

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) acomete 30 a 40% da população mundial.^{1,2} No Brasil, sua prevalência varia de 22,3 a 43,9%, atingindo mais de 60% dos idosos.^{3,4} A HAS está diretamente associada à incidência de doenças cardíacas e cerebrovasculares,³ responsáveis por aproximadamente 20% das mortes em indivíduos acima de 30 anos,⁵ além de gerar um custo de 30,8 bilhões de reais por ano.⁶ Modificações no estilo de vida, incluindo exercício físico, alimentação saudável, redução do peso corporal e cessação do tabagismo têm sido fortemente recomendadas para prevenção e tratamento da HAS.^{1,3} De fato, modificações no estilo de vida geram reduções nos níveis de pressão arterial (PA), o que reduz o risco de eventos cardiovasculares.^{3,7,8}

Em relação ao exercício físico, as diretrizes para prevenção e tratamento da HAS recomendam exercícios aeróbios realizados de forma contínua (EC), principalmente de intensidade moderada, por serem seguros e eficazes para redução dos níveis de PA, melhora do perfil de risco cardiovascular e metabólico, além de aumentar a aptidão cardiorrespiratória.^{3,9} Os efeitos anti-hipertensivos do EC podem ocorrer de forma aguda,^{10,11} fenômeno conhecido como hipotensão pós-exercício (HPE), e de forma crônica, após a realização de diversas sessões de exercício físico ao longo de semanas ou meses.^{12,13} Nos últimos anos, tem sido dada atenção especial aos exercícios que podem potencializar a magnitude e duração da HPE, tendo em vista que esse efeito pode gerar redução da sobrecarga cardiovascular nas horas subsequentes à sessão de exercício, o que pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares.^{14,15} Além disso, estudos mais recentes têm demonstrado que indivíduos que apresentam HPE de maior magnitude após uma sessão de exercício tendem a apresentar maior redução da PA em repouso após semanas de treinamento (ou seja, maior efeito crônico).¹⁶ Portanto, a magnitude da HPE parece prever a magnitude do efeito anti-hipertensivo crônico, o que representa importante aplicabilidade prática.

A HPE pode ocorrer com diferentes “doses” de exercício físico, tanto aeróbios quanto de força.¹⁶ Em relação aos exercícios aeróbios, uma revisão sistemática e metanálise anterior¹¹ demonstrou que a HPE ocorre após a realização de EC e EI, apesar de ser principalmente documentada após EC, que é a base das recomendações para prevenção e tratamento de HAS.^{3,9} Entretanto, nos últimos anos o EI, seja em intensidade vigorosa ou máxima (“all out”), tem sido considerado uma alternativa ao EC para melhora de diversos parâmetros cardiovasculares, tais como capacidade cardiorrespiratória,¹⁷ função vascular¹⁸ e PA clínica.¹⁹ Porém, é importante destacar que não foram realizadas comparações diretas sobre os efeitos agudos do EC e do EI sobre a PA. Logo, não está claro se há superioridade do efeito anti-hipertensivo agudo entre os exercícios, o que constitui uma importante lacuna de conhecimento, uma vez que pode auxiliar profissionais tanto na prevenção quanto no tratamento da HAS. Portanto, o objetivo dessa revisão sistemática e metanálise foi comparar a magnitude da HPE entre EC e EI em adultos.

Métodos

Estratégia de busca na literatura

A revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).²⁰ A busca dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas *PubMed*, *Web of Knowledge*, *Scopus* e *CENTRAL*. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores e termos livres: “high intensity interval training” [MeSH Terms] OR “high intensity interval exercise” [TIAB] OR “aerobic interval training” [TIAB] OR “aerobic interval exercise” [TIAB] OR “sprint training” [TIAB] OR “sprint” [TIAB] OR “sprint exercise” [TIAB] OR “sprint interval exercise” [TIAB] AND “blood pressure” [MeSH Terms] OR “post-exercise hypotension” [Mesh Terms] OR “postexercise hypotension” [Mesh Terms] OR “hypotension” [Mesh Terms]. Todos os processos de busca, seleção e avaliação dos artigos foram feitos de forma duplicada e independente.

Critério de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a questão PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes e Study Design*).

População – Population

Essa revisão incluiu estudos que envolveram adultos (18 anos ou mais) de ambos os sexos, sem restrição quanto ao nível de atividade física e classificação da PA (normotensos, pré-hipertensos e hipertensos). Os valores médios de PA sistólica e diastólica pré-exercício foram utilizados para classificação dos indivíduos quanto à PA, seguindo-se os mesmos procedimentos de outras revisões sistemáticas^{19,21} e da 7ª edição das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.³

Intervenção – Intervention

O esquema de classificação para EI proposto por Weston et al.²² foi utilizado para definição dos critérios de elegibilidade para essa intervenção. De acordo com essa proposição, repetidos estímulos em intensidade vigorosa (80 a 100% da frequência cardíaca de pico - FC_{pico}) intercalados com períodos de recuperação (ativa ou passiva) são classificados como exercício intervalado de alta intensidade (*high-intensity interval training*), e estímulos máximos (“all out”; ou acima da carga do consumo de oxigênio de pico -VO₂pico) intercalados com períodos de recuperação (ativa ou passiva) são classificados como exercício intervalado de *sprint* (*sprint interval exercise*). Estudos que utilizaram o percentual do VO₂pico, VO₂ de reserva ou percepção subjetiva de esforço (PSE) equivalentes a 80 a 100% da FC_{pico}, de acordo com o Colégio Americano de Medicina do Esporte,²³ foram considerados elegíveis, assim como os protocolos “all out”. Estudos que apresentaram intervenções associadas ao EI como outra forma de exercício (p. ex., exercício de força) ou estratégia nutricional não foram considerados para inclusão.

Comparador – Comparator

O EC foi considerado comparador do EI. Estudos que utilizaram o percentual do VO₂pico, VO₂ de reserva ou PSE

equivalentes a intensidade moderada (ou seja, 64 a 76% da FC_{pico}) ou intensidade vigorosa (77 a 95% da FC_{pico}) foram considerados elegíveis. Estudos que apresentaram intervenções associadas a EC, como outra forma de exercício ou estratégia nutricional, não foram considerados para inclusão.

Desfechos

O desfecho primário dessa revisão foi a PA clínica, aferida entre 45 e 60 minutos após o exercício. Esse tempo pós-exercício foi definido considerando-se que a maioria dos estudos que investigaram os efeitos do EC e do EI incluiu medidas dentro desse período. Portanto, mesmo que o estudo tenha analisado a PA além de 60 minutos pós-exercício, essa medida não foi considerada para metanálise.

Desenho do Estudo

Foram considerados estudos cruzados, envolvendo uma sessão de EC e EI, ordem de realização randomizada, em língua inglesa ou portuguesa. A busca foi realizada sem limite de data e foi encerrada em março de 2020.

Extração de dados

Para extração dos dados dos artigos incluídos, foi utilizada uma planilha eletrônica, de acordo com os critérios de elegibilidade, de forma duplicada e independente. Em caso de discordância, convocava-se reunião e era estabelecido consenso entre os pesquisadores. As características dos participantes do estudo (idade, sexo, índice de massa corporal, nível de atividade física, classificação da PA), as características das sessões de exercício (modalidade, ambientes, duração, intensidade e tempo despendido na sessão de treino), o método de aferição da PA e o período de aferição da PA pós-exercício foram extraídos e registrados. Dados ausentes nos textos foram solicitados diretamente aos autores.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A escala *Tool for the assessment of Study quality and reporting in Exercise* (TESTEX) foi utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos,²⁴ também de forma duplicada e independente. Em caso de discordância, fazia-se reunião e era estabelecido consenso entre os pesquisadores.

Síntese quantitativa

As mudanças [pós (-) pré-intervenção] da PA clínica foram extraídas de cada estudo e expressas em média \pm desvio padrão. Os dados foram reportados como diferença média ponderada (*weighted mean difference*; WMD) e intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade (I^2) entre os estudos foi calculada. Valores acima de 75% e $p < 0.10$ foram utilizados para indicar alta heterogeneidade.²⁵ O modelo de efeito aleatório (random-effect) foi adotado na presença de baixa ou alta heterogeneidade. Viés de publicação foi avaliado por meio do gráfico de funil (Figura 3). Para realização da metanálise, foi utilizado o software *Review Manager (RevMan 5.3, Nordic Cochrane, Dinamarca)*. Dois estudos não reportaram os valores de desvio-padrão nos momentos pré- e pós-intervenção.^{26,27}

Nesse caso, os valores foram estimados a partir das recomendações de Follman et al.²⁸ Para tal, foi adotado como base o estudo de Costa et al.²⁹ Em todas as análises, o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Estudos incluídos

A estratégia de busca identificou 3,252 artigos para análise inicial. Após a triagem dos títulos, resumos e exclusão dos resultados duplicados, foram selecionados 84 estudos para análise completa do texto. Desses, 72 não atenderam os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo. Adicionalmente, um estudo não publicado foi incluído nas análises.³⁰ A Figura 1 apresenta o fluxograma dos resultados da pesquisa.

Características dos participantes

Os 12 artigos incluídos analisaram a PA clínica como desfecho principal e nenhum deles reportou efeitos adversos ($n = 196$; idade entre 20 e 75 anos; IMC entre 21,2 e 33,0 kg/m²).^{26,27,29-38} Desses, três estudos envolveram 46 normotensos ($n = 23$ mulheres),^{26,29,34} com idade média de 32,67 anos e IMC médio de 24,52 kg/m². A PA sistólica e diastólica média em repouso foi de 118/65,46 mmHg no EI e de 117,27/64,73 mmHg no EC. Seis estudos envolveram 89 pré-hipertensos ($n = 1$ mulher),^{27,31-33,36,37} idade média de 29,15 anos, IMC médio de 24,68 kg/m². A PA sistólica e diastólica média em repouso foi de 127,22/73,12 mmHg no EI e 126,72/73,22 mmHg no EC. Quatro estudos envolveram 61 hipertensos ($n = 34$ mulheres),^{30,34,35,38} idade média de 60,67 anos, IMC médio de 29,97 kg/m², e todos faziam uso de medicação anti-hipertensiva.

Em relação à aferição da PA, dos 12 estudos incluídos, quatro utilizaram o método auscultatório (~33%), enquanto os demais estudos utilizaram o método oscilométrico por equipamento automático. Todos os estudos utilizaram estatística inferencial, adotando valor de $p \leq 0,05$. Na Tabela 1 e 2 estão as informações adicionais sobre as características dos estudos e das intervenções.

Características das intervenções

Dos 12 estudos incluídos, sete (~58%) utilizaram cicloergômetro,^{26,27,31-35} e cinco utilizaram esteira^{29,30,36-38} nas sessões. Quando a sessão de EI foi realizada na esteira, foram observadas reduções sobre PA sistólica e diastólica de ~9,8 e 4,4 mmHg, respectivamente. Quando a sessão de EI foi realizada em cicloergômetro, a redução da PA sistólica e diastólica foi de ~7,6 e 3,7 mmHg, respectivamente. A redução da PA sistólica e diastólica após a sessão de EC na esteira foi de ~6,2 e 2,5 mmHg, respectivamente, e no cicloergômetro a redução da PA sistólica e diastólica foi de ~4,5 e 2,6 mmHg, respectivamente. O protocolo de EI mais utilizado consistiu em 4 minutos em alta intensidade, seguidos de 3 minutos,^{27,34} 2 minutos³⁵ ou 1 minuto³¹ de recuperação ativa. Os outros protocolos utilizaram períodos mais curtos (30 segundos a 3 minutos) em alta intensidade.

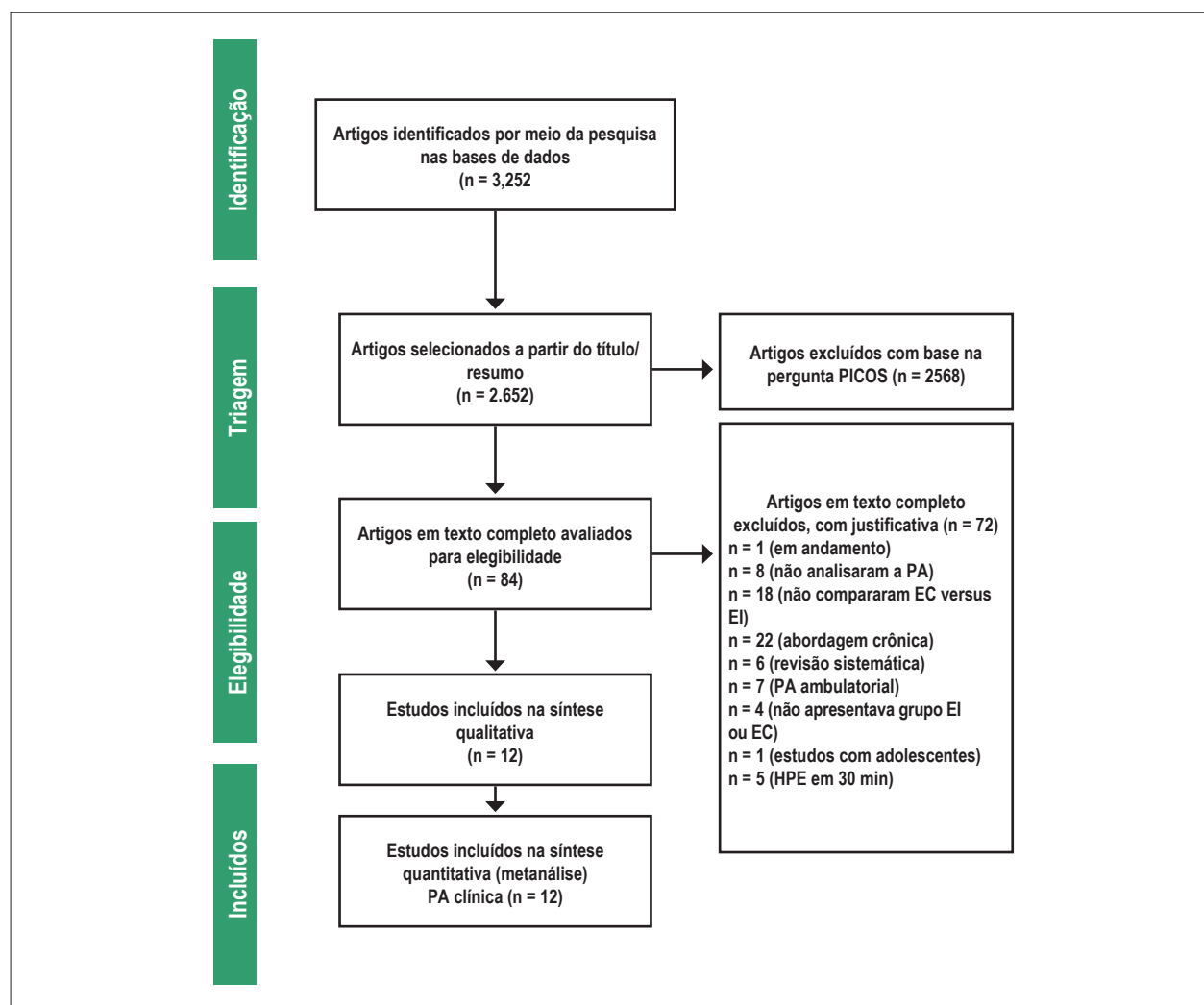


Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos estudos selecionados. PA: pressão arterial; EC: exercício aeróbio contínuo; EI: exercício intervalado; HPE: hipotensão pós-exercício.

Já os protocolos de EC tiveram estímulo constante, com duração de 30 a 70 minutos.

A Tabela 3 mostra a avaliação qualitativa dos estudos incluídos. De acordo com a escala TESTEX (0 a 15 pontos), todos os estudos apresentaram pontuação acima de 10 pontos. Os pontos mais frágeis nos estudos foram: ausência de ocultação na alocação (92%),^{26,29,31-37} cegamento do avaliador para avaliação do desfecho (100%)^{26,27,29-38} e ausência de reporte sobre eventos adversos (75%).^{26,29-31,33-37}

Efeito do EI versus EC sobre a pressão arterial clínica

A Figura 2 (painel A) mostra uma comparação direta entre os efeitos do EI e do EC sobre a PA sistólica. A metanálise demonstrou diferença significativa em favor do EI (WMD: -2,93 mmHg [IC 95%: -4,96, -0,90], p = 0,005). Observou-se moderada heterogeneidade para esta análise (I² = 50%; p = 0,01). Uma análise de sensibilidade mostrou que o efeito em favor do EI sobre a HPE permaneceu após a remoção de cada um dos estudos incluídos.

A comparação direta entre os efeitos do EI e do EC sobre a PA diastólica demonstrou diferença significativa em favor do EI (WMD: -1,73 mmHg [IC95%: -2,94, -0,51], p = 0,005). Baixa heterogeneidade foi encontrada para esta análise (I² = 0%; p = 0,49), conforme apresenta a Figura 2 (painel B). Na análise de sensibilidade, todos os estudos (um por um) foram retirados, e verificou-se que apenas a remoção do estudo de Maya et al.³⁶ da análise faz com que o resultado positivo em favor do EI desaparecesse (WMD: -0,99 mmHg [IC95%: -2,30, 0,32], p = 0,14; I² = 0%; p = 0,97).

Discussão

Pelo nosso conhecimento, essa é a primeira revisão sistemática e metanálise que comparou diretamente a magnitude da HPE após uma sessão de EC e EI em adultos. O principal achado desse estudo é que o EI apresenta redução da PA sistólica e diastólica de ~3 e 1,3 mmHg, respectivamente, maior que o EC (45 a 60 minutos pós-

Tabela 1 - Características dos participantes dos estudos incluídos

Autores	Participantes	Homens (%) / Mulheres (%)	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Característica da amostra
Pimenta et al. ³⁸	n=20 (15 mulheres)	25%/75%	51±8	30±6 kg/m ²	Homens e mulheres hipertenso(a)s
Costa et al. ³⁰	n=19 mulheres hipertensas	0/100%	67,6±4,7	27,2 kg/m ²	Mulheres ativas e inativas fisicamente
Boeno et al. ³⁷	n=13 homens pré-hipertensos	100%/0	22,7±2,6	25,3 kg/m ²	Homens pré-hipertensos e inativos fisicamente
Maya et al. ³⁶	n=30 homens pré-hipertensos	100%/0	23±6,5	23,9 kg/m ²	Homens pré-hipertensos e ativos fisicamente
Santos et al. ³⁵	n=15 hipertensos	NI	65,1±4,7	29,1 kg/m ²	Homens e mulheres ativos fisicamente
Morales-Palomo et al. ³⁴	n=7 homens e mulheres com síndrome metabólica	57%/43%	55±9	29,1 kg/m ²	Homens e mulheres com síndrome metabólica e normotensos
Morales-Palomo et al. ³⁴	n=7 homens	100%/0	59±6	33 kg/m ²	Homens hipertensos com síndrome metabólica
Costa et al. ²⁹	n=14 homens	100%/0	24,9±4,1	24,2 kg/m ²	Homens normotensos e ativos fisicamente
Graham et al. ³³	n=12 homens	100%/0	23±3	24 kg/m ²	Homens pré-hipertensos e inativos fisicamente
Angadi et al. ²⁷	n=11 pré-hipertensos	91%/9%	24,6±3,7	24,4 kg/m ²	Homens e mulheres pré-hipertensos
Lacombe et al. ³²	n=13 homens	100%/0	57±4	28,6 kg/m ²	Homens pré-hipertensos e inativos fisicamente
Rossow et al. ²⁶	n=15 homens	100%/0	25,8±6,5	22,6 kg/m ²	Homens normotensos e treinados
Rossow et al. ²⁶	n=10 mulheres	0/100%	25±3,4	22,2 kg/m ²	Mulheres normotensas e treinadas
Mourot et al. ³¹	n=10 homens	100%/0	24,6±0,6	21,86 kg/m ²	Homens pré-hipertensos treinados

Fonte: elaboração do Autor. Recife, 2019.

exercício). Entretanto, é importante destacar que esse resultado sobre a PA diastólica representa considerável influência de um único estudo.³⁶

De modo geral, o presente estudo observou que o EI reduziu ~8 e 4 mmHg a PA sistólica e diastólica, respectivamente, 45 a 60 minutos pós-exercício. Já a redução observada após o EC foi de ~5 e 2,6 mmHg para a PA sistólica e diastólica, respectivamente, no mesmo período pós-exercício analisado. Portanto, a comparação direta (*head-to-head*) dos efeitos dessas intervenções confirmou a superioridade do EI em comparação ao EC no que se refere a magnitude da HPE sistólica e diastólica entre 45 e 60 minutos. Esses dados são similares aos encontrados em metanálise anterior,¹¹ que observou redução da PA sistólica de 7,1 e 4,0 mmHg e redução da PA diastólica de 2,5 e 3,2 mmHg, respectivamente, para exercícios intervalados e contínuos. É importante destacar, porém, que não apenas a natureza intervalada *versus* contínua foi comparada na presente metanálise, e sim intervenções que envolveram especificamente EI (em intensidade vigorosa e “*all out*”) *versus* EC (em intensidade moderada e vigorosa), o que não foi feito no estudo anterior.¹¹

Estudos têm demonstrado que a magnitude da HPE pode estar relacionada tanto com a intensidade atingida durante a sessão de exercício físico^{10,11,39} quanto com o volume do exercício.^{11,40} Na presente metanálise, a maioria dos estudos incluídos (~66%; n = 8)^{29-32,34,36-38} equalizou o volume, e/ou intensidade média, e/ou gasto energético total das sessões de EI com EC, o que pode facilitar o entendimento do impacto da natureza (intervalado *versus* contínua) e da intensidade dos estímulos sobre a magnitude da HPE. Tal aspecto é importante porque estudos mostram que, quando o volume e/ou a intensidade média são equalizados, a HPE é semelhante entre o EI e o EC.^{41,42} Contudo, dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, naqueles que apresentaram volume, e/ou intensidade média, e/ou gasto energético total equalizados entre os protocolos de exercício, foram observadas reduções médias de -9,7 e -5 mmHg na PA sistólica e -4,3 e -2,2 mmHg na PA diastólica, para o EI e o EC, respectivamente. Os protocolos de EI que apresentaram menor volume, e/ou intensidade média, e/ou gasto energético,^{26,27,33,35} mostraram reduções médias de -6,2 e -3,4 mmHg na PA sistólica e diastólica, respectivamente, o que foi ligeiramente maior que as reduções médias de PA sistólica e diastólica observadas no EC

Tabela 2 - Características das sessões de EC e EI dos estudos incluídos

Autores	Modalidade	Local de intervenção/ Supervisão	Protocolo EI	Protocolo EC	Equipamento e momento de análise	Mecanismos relacionados a HPE
Pimenta et al. ³⁸	Esteira	Laboratório/Sim	5 x 3 min – 85-95% VO _{2res} / 2 min – 50-60% VO _{2res}	~35 min – 60 - 70% VO _{2res}	Esfigmomanômetro aneroide - 60min	Não investigado
Costa et al. ³⁰	Esteira	Laboratório/Sim	10 x 1 min – 80-85%FCres/ 2 min – 40-45%FCres	30 min – 50-55%FCres	Oscilométrico - 60min	EI: → DC, ↓ RVP, IVT, → CA; EC: → DC, → RVP, ↓ IVT, → CA
Boeno et al. ³⁷	Esteira	Laboratório/Sim	5 km: 1 min- 90% FCmáx/ 1 min -60% FCmáx	5 km – 70% FCmáx	Esfigmomanômetro digital - 60min	Não investigado
Maya et al. ³⁶	Esteira	Laboratório/Sim	500 kcal: 3 min – 115%LA/ 1min 30s RP	500 kcal: 85% LA	Esfigmomanômetro aneroide - 60min	Não investigado
Santos et al. ³⁵	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	4x 4 min-85-90%FCres/ 2 min - 50%FCres	40 min - 60-80% FCres	Esfigmomanômetro aneroide - 60min	Não investigado
Morales-Palomo et al. ³⁴	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	5 x 4 min-90% FCpico/ 3min 70% FCpico (~460 kcal)	~70 min-60% FCpico (~460 kcal)	Esfigmomanômetro digital - 45min	EI: ↑ DC, ↓ VS, ↓ RVP; EC: → DC, → VS, → RVP
Morales-Palomo et al. ³⁴	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	5 x 4 min-90% FCpico/ 3 min 70% FCpico (~460 kcal)	~70 min-60% FCpico (~460 kcal)	Esfigmomanômetro digital - 45min	EI: ↑ DC, ↓ VS, ↓ RVP; EC: → DC, → VS, → RVP
Costa et al. ²⁹	Esteira	Laboratório/Sim	10 x 1 min-90% MAV/ 1min - 30% MAV	20 min - 60% MAV	Esfigmomanômetro digital - 60min	Não investigado
Graham et al. ³³	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	5 x 30s - 0,075% MC - all out/4 min 30 s - RA – ergômetro de MMSS	50 min-65% VO ₂ máx	Esfigmomanômetro aneroide - 60min	Não investigado
Graham et al. ³³	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	5 x 30s - 0,075% MC - all out/4 min 30 s - RA – ergômetro de MMII	50 min-65% VO ₂ máx	Esfigmomanômetro aneroide - 60min	Não investigado
Angadi et al. ²⁷	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	4 x 4min-90-95%FCmáx/3min -50%FCmáx	30 min - 75-80% FCmáx	Oscilométrico - 60min	Não investigado
Angadi et al. ²⁷	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	6 x 30s - (0,075% MC – all out) /4min – 50%FCmáx	30 min - 75-80% FCmáx	Oscilométrico - 60min	Não investigado
Lacombe et al. ³²	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	5x 2min - 85%VO ₂ máx/ 2min- 40%VO ₂ máx	21 min - 60% VO ₂ máx	Esfigmomanômetro digital - 60min	EI: ↓ SBR, → DC, ↓ VS. EC: → SBR, → DC, ↓ VS
Rosow et al. ²⁶	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	4 x 30s -0,07% MC – all out /4min30s- RA	60 min-60% FCres	Esfigmomanômetro digital - 60min	EI: ↑ DC, ↓ RVP; EC: ↑ DC, ↓ RVP
Mourot et al. ³¹	Cicloergômetro	Laboratório/Sim	9x4min-1°LV/ 1min-Ppico	48 min-1° LV	Esfigmomanômetro digital - 60min	Não investigado

N: número de participantes; EI: exercício intervalado; EC: exercício contínuo; IMC: índice de massa corporal; LA: limiar anaeróbio; LV: limiar ventilatório; FCres: frequência cardíaca de reserva; FCmáx: frequência cardíaca máxima; Wmáx: Watts máximos; FCpico: frequência cardíaca de pico; Ppico: potência de pico; MAV: máxima velocidade aeróbia na esteira; VO₂máx: consumo máximo de oxigênio; VO₂res: consumo de oxigênio de reserva; MC: massa corporal; H: homens; M: mulheres; MMSS: membro superior; MMII: membro inferior; RA: recuperação ativa; RP: recuperação passiva; NI: não informado; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica; VS: volume sistólico; SBR: sensibilidade barorreflexa; IVT: impedância vascular total; CA: complacência arterial; ↑ aumento; ↓ redução; → manutenção. Fonte: elaboração do Autor. Recife, 2019.

(-4,9 e -3,2 mmHg, respectivamente). Portanto, os estímulos em alta intensidade parecem ter um papel na magnitude da HPE, independentemente de haver ou não equalização do volume e/ ou da intensidade média e/ou do gasto energético total.

Os mecanismos pelos quais a HPE ocorre após a realização de uma sessão de EC são bem documentados.^{13,16,43,44} A redução da resistência vascular periférica tem sido frequentemente

atribuída a um dos principais mecanismos de redução aguda da PA pós-exercício,⁴⁵ que é auxiliada pela redução da atividade simpática no vaso, devido ao controle barorreflexo, o que gera vasodilatação prolongada.^{46,47} Além disso, vasodilatadores locais (p. ex., prostaglandinas e óxido nítrico) também desempenham papel importante para a ocorrência da HPE.^{48,49} Em pacientes com disfunções vasculares (p. ex., idosos, portadores de doença arterial periférica e obesos), a HPE ocorre por redução do volume sistólico,

Tabela 3 - Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Autores	Qualidade do estudo					Parcial (0 a 5)	Qualidade do estudo										Parcial (0 a 10)	Total (0 a 15)
	1	2	3	4	5		6 a	6 b	6 c	7	8 a	8 b	9	10	11	12		
Costa et al. (2020)	1	1	1	1	0	4	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	11
Pimenta et al. (2019)	1	1	0	1	0	3	1	1	-	1	1	1	1	NC	1	1	8	11
Boeno et al. (2019)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Maya et al. (2018)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Santos et al. (2018)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Morales-Palomo et al. (2017)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Costa et al. (2016)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Graham et al. (2016)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Angadi et al. (2015)	1	1	0	1	0	3	1	1	-	1	1	1	1	NC	1	1	8	11
Lacombé et al. (2011)	1	1	0	1	0	3	1	1	-	1	1	1	1	NC	1	1	8	11
Rossow et al. (2010)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10
Mourot et al. (2004)	1	1	0	1	0	3	1	0*	-	1	1	1	1	NC	1	1	7	10

* : estudos que não reportaram o número de desistências, porém todos finalizaram com o mesmo número de participantes que iniciaram a intervenção; 6c: não se enquadra, todos os estudos são de análise aguda; NC: sem grupo-controle. Qualidade dos estudos: 1 = critério de elegibilidade específico; 2 = tipo de randomização especificada; 3 = alocação ocultada; 4 = grupos similares no *baseline*; 5 = os avaliadores foram cegados (pelo menos em um resultado principal); 6 = resultados avaliados em 85% dos participantes (6a = 1 ponto se concluíram mais de 85%; 6b = 1 ponto se os eventos adversos foram relatados; 6c = se for relatado atendimento ao exercício); 7 = intenção de tratar a análise estatística; 8 = comparação estatística entre os grupos foi relatada (8a = 1 ponto se comparações entre grupos são relatadas para a variável de desfecho primário de interesse; 8b = 1 ponto se comparações estatísticas entre grupos são relatadas para pelo menos uma medida secundária); 9 = medidas pontuais e medidas de variabilidade para todas as medidas de resultado que foram relatadas; 10 = monitoramento da atividade no grupo-controle; 11 = a intensidade relativa ao exercício permaneceu constante; 12 = o volume do exercício e o gasto de energia foram relatados. Fonte: elaboração do Autor. Recife, 2019.

devido a diminuição da pré-carga, que não é compensada por aumento da frequência cardíaca.^{26,45,50} Os estudos que compararam diretamente os efeitos agudos do EC e do EI sobre a PA mostraram que os mecanismos relacionados à HPE entre esses modelos de exercício parecem ser diferentes.^{26,30,32,34}

Em normotensos, Rossow et al.²⁶ observaram maior redução da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco (mediado por aumento da frequência cardíaca) após o protocolo de EI comparado ao EC. Em homens pré-hipertensos, Lacombe et al.³² demonstraram que o EI gerou maiores mudanças na sensibilidade barorreflexa e variabilidade da frequência cardíaca do que o EC no período pós-exercício. Morales-Palomo et al.³⁴ observaram, em indivíduos com síndrome metabólica (normotensos e hipertensos), maiores reduções no volume sistólico, resistência vascular periférica, resistência vascular cutânea, maior fluxo sanguíneo na pele e maiores aumentos da frequência cardíaca após EI, em comparação a EC. Em mulheres hipertensas de meia-idade e idosas, Costa et al.³⁰ observaram que 60 minutos após EI houve redução da resistência vascular periférica, em comparação à sessão-controle, o que não ocorreu após EC. Em conjunto, o EI parecer induzir maior redução da resistência vascular periférica pós-exercício, em comparação ao EC. É importante destacar que os estudos que compararam os determinantes hemodinâmicos da HPE entre EI e EC são poucos e envolvem diferentes populações, o que dificulta o entendimento das possíveis diferenças entre esses protocolos.

Do ponto de vista clínico, redução crônica de 2 mmHg na PA sistólica reduz em 6% o risco de mortalidade por

acidente vascular cerebral e em 4% o risco de doença arterial coronariana, ao passo que redução de 5 mmHg diminui o risco em 14% e 9%, respectivamente.¹⁵ Uma metanálise demonstrou que o efeito anti-hipertensivo crônico do EI e do EC é similar em indivíduos com pré-hipertensão e hipertensão, tanto sobre a PA sistólica (-6,3 versus -5,8 mmHg) quanto sobre a diastólica (-3,8 versus -3,5 mmHg) em repouso.¹⁹ Em relação ao efeito anti-hipertensivo agudo do exercício, a presente revisão sugere superioridade do EI em relação ao EC tanto para a PA sistólica (~ 3 mmHg) quanto para a diastólica (~ 1,3 mmHg). Entretanto, é importante ressaltar que esse efeito foi observado entre 45 e 60 minutos pós-exercício. Portanto, exercício físico deve ser realizado com regularidade para que os benefícios crônicos sejam alcançados.

Os achados deste estudo demonstraram que uma única sessão de exercício aeróbio é capaz de promover HPE em adultos, independentemente do estímulo realizado (EC ou EI). A magnitude da HPE foi relacionada a intensidade e natureza intervalada do exercício, de tal forma que o EI gerou maior HPE. No entanto, é importante destacar que existem diferentes formas de prescrição de EI, o que impossibilita a determinação de um protocolo que maximize a HPE.

Apesar dos resultados interessantes e novos, essa revisão sistemática apresenta algumas limitações: i) apenas quatro bases de dados foram pesquisadas para inclusão dos estudos; ii) poucos estudos foram incluídos nessa revisão; iii) os estudos incluídos envolveram uma pequena quantidade de participantes (10 a 30 indivíduos); iv) diferentes métodos de aferição da PA foram

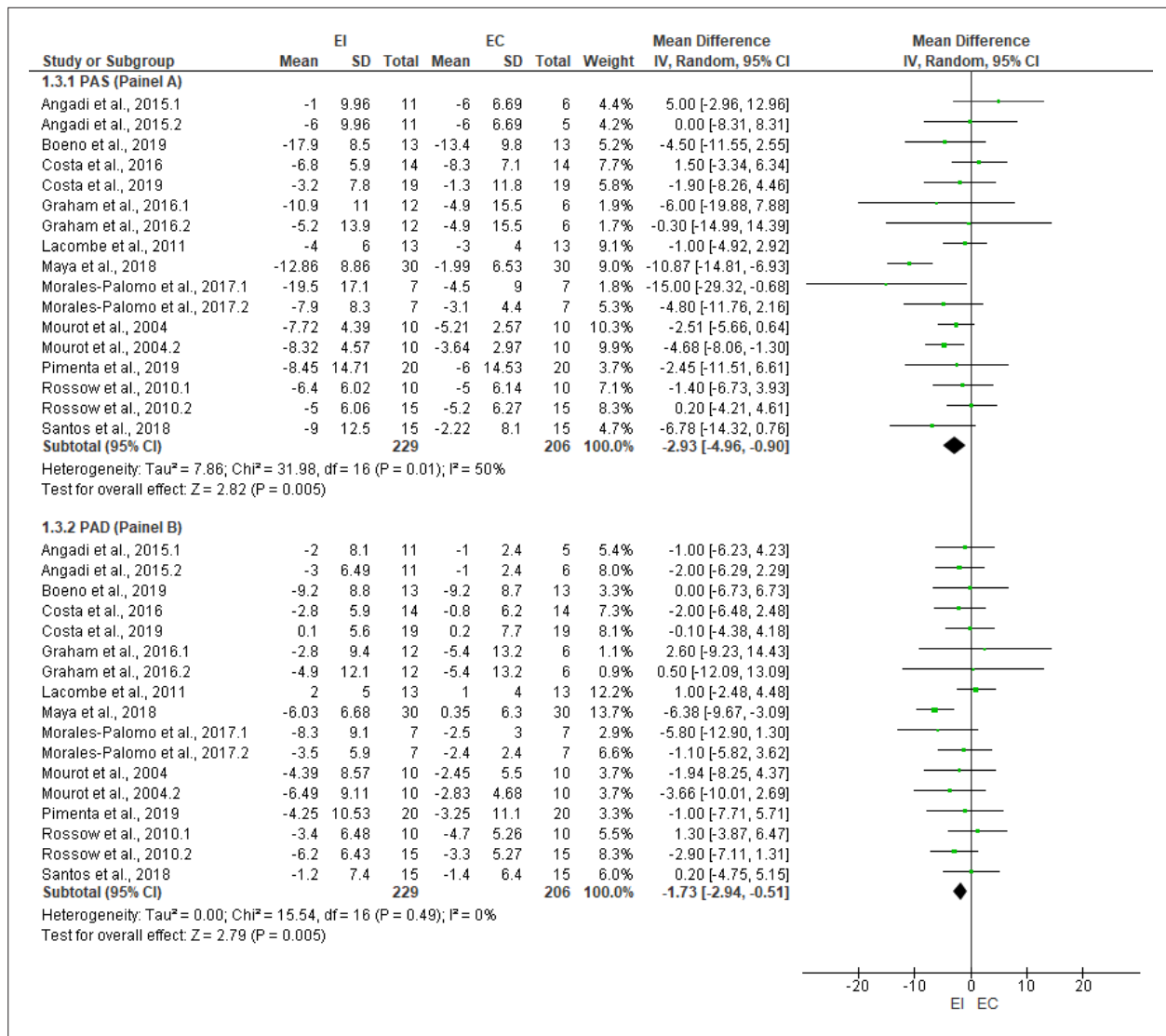


Figura 2 - Forest plot da comparação dos efeitos do exercício intervalado (EI) versus exercício contínuo (EC) sobre a pressão arterial (PA) sistólica (painel A) e diastólica (painel B). Resultados expressos em delta de mudança (valores de pressão arterial pós-exercício - valores de pressão arterial pré-exercício).

utilizados nos estudos; v) o controle da ingestão alimentar e de água, o nível de atividade física e outros fatores de confusão foram pouco reportados nos estudos; vi) curto tempo de monitoração da PA pós-exercício, o que dificulta o entendimento da duração da HPE entre os protocolos.

Conclusões

Essa revisão sistemática e metanálise de estudos cruzados sugere que, comparado ao EC, o EI induz uma HPE de maior magnitude entre 45 e 60 minutos pós-exercício em adultos, tanto na PA sistólica (~3 mmHg) quanto na diastólica (~1,3 mmHg). No entanto, a importância clínica desses achados deve ser considerada com cautela. São necessários mais estudos que comparem o efeito agudo do EI e do EC sobre a PA ambulatorial, a fim de esclarecer se de fato a diferença entre esses tipos de exercícios tem importância clínica no

que se refere ao controle agudo da PA, tanto na vigília quanto no sono.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção dos dados: Perrier-Melo RJ. Costa EC; Interpretação dos dados: Perrier-Melo RJ. Costa EC. Farah BQ; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Perrier-Melo RJ. Costa EC. Farah BQ. Costa MC.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

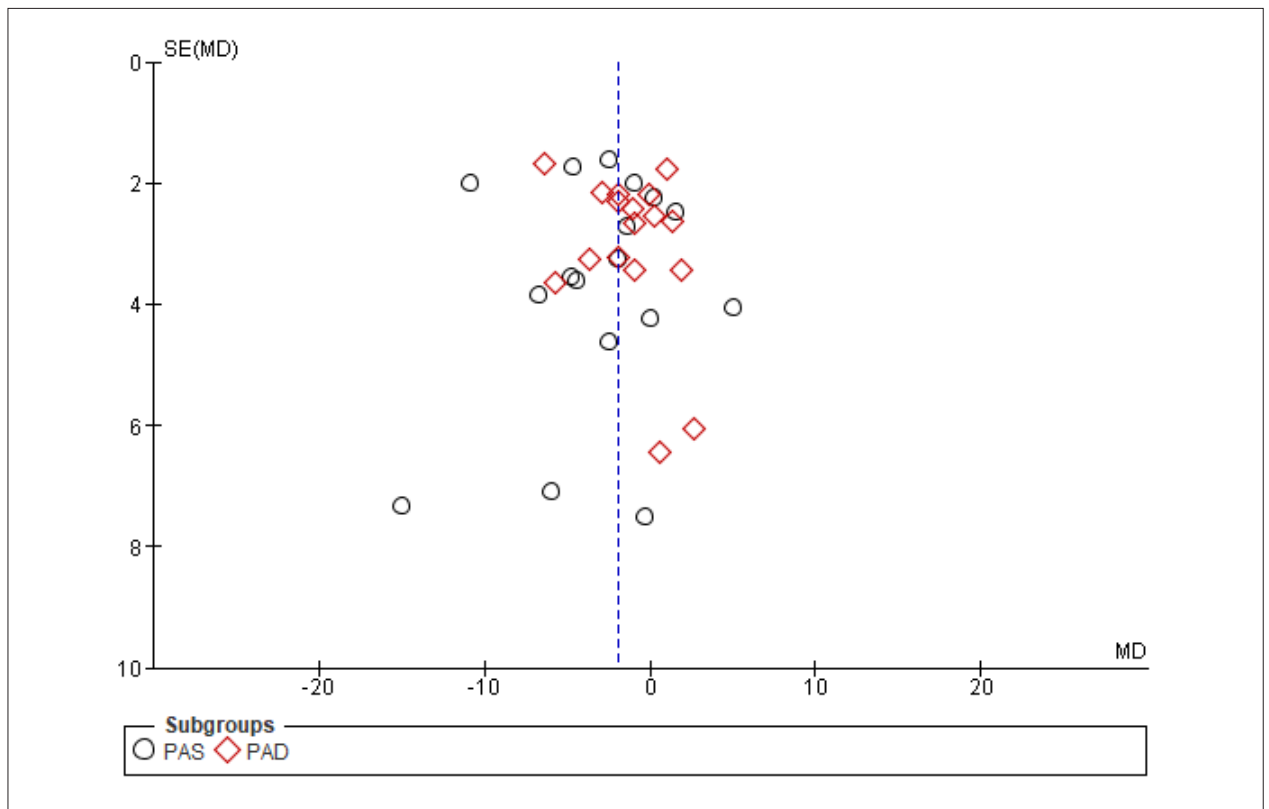


Figura 3 - Funnel plot da comparação do exercício intervalado (EI) versus exercício contínuo (EC) sobre a pressão arterial (PA).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Raphael José Perrier Melo pela Universidade de Pernambuco - UPE.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

- Mahajan R. Joint National Committee 8 report: how it differ from JNC 7. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014;4(2):61-2.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, NevesMFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1-83.
- Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Fuchs SC. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2013;26(4):541-8.
- Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
- Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF, Achutti AC. Economic burden of severe cardiovascular diseases in Brazil : an estimate based on secondary data. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):148-55.
- Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sport Exerc.* 2004;36(3):533-53.
- Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for hypertension: a prescription update integrating existing recommendations with emerging research. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(11):87.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-248.
- Casonatto J, Polito MD. Post-exercise hypotension : a systematic review. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(2):151-7.
- Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez 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.
- Eches EHP, Ribeiro AS, Gerage AM, Tomeleri CM, Souza MF, Nascimento MA, et al. Twenty minutes of post-exercise hypotension are enough to predict chronic blood pressure reduction induced by resistance training in older women. *Motriz.* 2018;24(1):1-7.
- Cardoso Jr CG, Gomides RS, Queiroz ACC, Pinto LG, Lobo FS, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics.* 2010;65(3):317-25.

14. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81.
15. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288(15):1882-8.
16. Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, Andrade-Lima A, Halliwill JR, Forjaz CLM, et al. Post-exercise hypotension as a clinical tool: a “single brick” in the wall. *J Am Hypertens.* 2018;12(12):e59-64.
17. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* 2015;45(10):1469-81.
18. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The Impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45(5):679-92.
19. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Borek K, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2018;48(9):2127-42.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
21. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473.
22. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014;48(16):1227-34.
23. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
24. Smart NA, Waldron M, Ismail H, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(1):9-18.
25. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
26. Rossow L, Yan H, Fahs CA, Ranadive SM, Agiovlasis S, Wilund KR, et al. Postexercise hypotension in an endurance-trained population of men and women following high-intensity interval and steady-state cycling. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):358-67.
27. Angadi SS, Bhammar DM, Gaesser GA. Postexercise hypotension after continuous, aerobic interval, and sprint interval exercise. *J Strength Cond Res.* 2015;29(10):2888-93.
28. Follmann D, Elliot P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(7):769-73.
29. Costa EC, Dantas TC, Farias-Junior LF, Frazão 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.
30. Costa EC, Kent DE, Borek K. Acute effect of high-intensity interval vs. moderate-intensity continuous exercise on blood pressure and arterial compliance in hypertensive women with arterial stiffness. *Journal Strength and Conditioning Research.* 2020 [ahead print]
31. Mouro L, Bouhaddi M, Tordi N, Rouillon JD, Regnard J. Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: Comparison between constant and interval training exercises. *Eur J Appl Physiol.* 2004;92(4-5):508-17.
32. Lacombe SP, Goodman JM, Spragg CM, Liu S, Thomas SG. Interval and continuous exercise elicit equivalent postexercise hypotension in prehypertensive men, despite differences in regulation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(6):881-91.
33. Graham MJ, Lucas SJ, Francois ME, Stavrianeas S, Parr EB, Thomas KN, et al. Low-volume intense exercise elicits post-exercise hypotension and subsequent hypovolemia, irrespective of which limbs are exercised. *Front Physiol.* 2016 May 31;7:199.
34. Morales-Palomo F, Ramirez-Jimenez M, Ortega JF, et al. Acute hypotension after high-intensity interval exercise in metabolic syndrome patients. *Int J Sports Med.* 2017;38(7):560-7.
35. Santos JM, Gouveia MC, Souza Jr FA, Silva Rodrigues CE, Santos JM, Oliveira AJS, et al. Effect of a high-intensity interval training session on post-exercise hypotension and autonomic cardiac activity in hypertensive elderly subjects. *J Exerc Physiol.* 2018;21(3):58-70.
36. Maya ATD, Assunção MJ, Brito CJ, Vieira E, Rosa TS, Pereira FB, et al. High-intensity interval aerobic exercise induced a longer hypotensive effect when compared to continuous moderate. *Sport Sci Health.* 2018;14(2):379-85.
37. Boeno FP, Ramis TR, Farinha JB, Moritz C, Santos VP, Oliveira AR, et al. Hypotensive response to continuous aerobic and high-intensity interval exercise matched by volume in sedentary subjects. *Int J Cardiovasc Sci.* 2019;32(1):48-54.
38. Pimenta FC, Montezol FT, Dourado VZ, Silva LFM, Borba GA, Oliveira Vieira W, et al. High-intensity interval exercise promotes post-exercise hypotension of greater magnitude compared to moderate-intensity continuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(5):1235-43.
39. Forjaz CL, Cardoso CG Jr, Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness.* 2004;44(1):54-62.
40. MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercise duration on post-exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 2000;14(2):125-9.
41. Cunha GA, Rios ACS, Moreno JR, Braga PL, Campbell CSG, Simões HG, et al. Post-exercise hypotension in hypertensive individuals submitted to aerobic exercises of alternated intensities and constant intensity-exercise. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12(6):313-7.
42. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? *Eur J Appl Physiol.* 2007;102(1):33-40.
43. Halliwill JR, Buck TM, Laceywell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilation: what happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013;98(1):7-18.
44. Brito LC de, Rezende RA, Silva Jr ND, Tinucci T, Casarini DE, Cipolla-Neto J, et al. Post-exercise hypotension and its mechanisms differ after morning and evening exercise: a randomized crossover study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132458.
45. Chen CY, Bonham AC. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(3):122-7.
46. Halliwill JR, Dinunno FA, Dietz NM. Alpha-adrenergic vascular responsiveness during postexercise hypotension in humans. *J Physiol.* 2003;550(Pt 1):279-86.
47. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. *Hypertension.* 1989;14(1):28-35.
48. Santana HA, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Córdova 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.
49. Halliwill JR, Minson CT, Joyner MJ. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol.* 2000;89(5):1830-6.
50. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(8):626-36.



Exercício Intervalado de Alta Intensidade versus Exercício Contínuo: Há Diferença na Magnitude de Redução da Pressão Arterial?

High-intensity Interval Training versus Continuous Exercise: Is There a Difference Regarding the Magnitude of Blood Pressure Reduction?

Filipe Ferrari^{1,2}  e Vítor Magnus Martins³ 

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

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeito Agudo do Exercício Intervalado versus Contínuo sobre a Pressão Arterial: Revisão Sistemática e Metanálise

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está fortemente associada a eventos cardiovasculares adversos, incluindo insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica e doenças cerebrovasculares.¹ Apresentando alta prevalência mundial, em geral a HAS associa-se a fatores de risco como história familiar, obesidade, alta ingestão de sódio e sedentarismo. Considerando estes fatores, estima-se que 1/3 da população dos EUA e a da Inglaterra seja de indivíduos hipertensos.² No Brasil, especificamente em 2016, foi relatada prevalência acima de 32% de HAS (36 milhões) em indivíduos adultos, sendo em mais de 60% nos idosos. A HAS contribuiu, direta ou indiretamente, para metade dos óbitos por doenças cardiovasculares.³

É necessária uma técnica padronizada e apropriada para aferição da pressão arterial (PA). Idealmente, várias etapas devem ser seguidas para alcançar a máxima precisão. Recomenda-se medir a PA com o paciente sentado, suas pernas des cruzadas, seus pés apoiados no chão e o dorso recostado; seu braço deve estar na altura do coração e sua palma da mão virada para cima.³

O manejo adequado da HAS compreende intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Aquelas não farmacológicas, como o exercício físico, são um pilar importante do tratamento, auxiliando na diminuição dos níveis pressóricos e potencialmente contribuindo na redução da dose diária de medicação anti-hipertensiva. Além do exercício, dieta balanceada com especial limitação no consumo de sal e controle do estresse e do consumo de álcool também são consideradas importantes condutas.⁴ Assim, a mudança de estilo de vida visando à redução da PA é recomendada para todos os indivíduos com HAS.⁵

Palavras-chave

Hipertensão; Exercício; Insuficiência Cardíaca; Fatores de Risco; Pressão Arterial; Hipotensão Pós Exercício; Terapia por Exercício; Estilo de Vida.

Correspondência: Filipe Ferrari •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-007, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: ferrari.filipe88@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200261>

Em relação ao exercício físico, postula-se que o treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI), conhecido popularmente como HIIT (do inglês *high-intensity interval training*) seja um protocolo de treinamento alternativo e até mais eficiente do que o treinamento contínuo (TC) de intensidade moderada (TCIM), que é o padrão-ouro recomendado em várias diretrizes.⁶ O TIAI intercala atividade vigorosa (~ 85 a 95% da frequência cardíaca máxima [$FC_{máx}$] e/ou volume de oxigênio máximo [$VO_{2máx}$] com duração de 1 a 4 minutos, com períodos de recuperação (descanso ou exercício de baixa intensidade).⁷ Foi demonstrado que o TIAI pode ser superior ao TCIM na melhora de aptidão cardiorrespiratória, função endotelial, sensibilidade à insulina, marcadores de atividade simpática e rigidez arterial,⁸ fatores que podem influenciar melhor resposta da PA pós-exercício.

Clark et al.⁹ estudaram os efeitos de 6 semanas de TIAI versus TCIM em PA avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e rigidez aórtica em 28 homens com sobrepeso ou obesidade. Os indivíduos realizaram exercício em bicicleta estacionária 3 vezes/semana. O TIAI teve correlação mais forte do que o TCIM, reduzindo a PA em cerca de 3 a 5 mmHg, sendo mais pronunciada naqueles com PA basal mais alta, mas não houve diferenças estatísticas na eficácia entre o TIAI e o TCIM nos valores de PA.⁹ Em outro estudo, 19 pacientes (8 normotensos e 11 hipertensos) com síndrome metabólica foram divididos em três grupos: TIAI (maior que 90% da $FC_{máx}$, \approx 85% do $VO_{2máx}$), TCIM (\approx 70% da $FC_{máx}$, \approx 60% do $VO_{2máx}$) e grupo-controle sem atividade física. Nos indivíduos normotensos não foram encontradas diferenças nos valores da MAPA. Em hipertensos que praticaram TIAI, a PA sistólica sofreu redução em $6,1 \pm 2,2$ mmHg, quando comparada à dos grupos TCIM e controle ($130,8 \pm 3,9$ versus $137,4 \pm 5,1$ e $136,4 \pm 3,8$ mmHg, respectivamente; $p < 0,05$). No entanto, a PA diastólica foi semelhante nos três grupos. Assim, a intensidade do exercício parece influenciar a magnitude redutora da PA, com o TIAI sendo superior ao TCIM.¹⁰

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Perrier-Melo et al.¹¹ compararam a magnitude da hipotensão pós-exercício (HPE) – sendo considerada entre 45 e 60 minutos pós-exercício – no TIAI (\approx 80 a 100% da FC_{pico}) versus TC em indivíduos adultos. Neste estudo, tanto protocolos com intensidade moderada (64 a 76% da FC_{pico}) quanto vigorosa

(77 a 95% da FC_{pico}) foram considerados elegíveis para o grupo de TC. Incluíram-se 12 ensaios clínicos randomizados, sendo 6 com pré-hipertensos, 2 com normotensos, 1 com hipertensos e normotensos e 3 com hipertensos. Como método de aferição, quatro ensaios utilizaram o método auscultatório, e os demais utilizaram o método oscilométrico por equipamento automático. Como protocolo de treinamento, sete estudos utilizaram cicloergômetro, e os outros cinco utilizaram esteira. Os pesquisadores encontraram maior HPE a favor do TIAI, tanto na PA sistólica (WMD: -2,93 mmHg [IC95%: -4,96, -0,90]) como na PA diastólica (WMD: -1,73 mmHg [IC95%: -2,94, -0,51]), quando comparado ao grupo TC, sugerindo superioridade do TIAI em comparação ao TC na HPE nos 45 a 60 minutos subsequentes ao fim do exercício.¹¹

Um ponto importante a ser mencionado em relação à metanálise de Perrier-Melo et al.¹¹ é que, apesar do TIAI ter reduzido significativamente a PA diastólica, quando o estudo de Maya et al.,¹² foi omitido da análise, esse benefício desapareceu. Neste estudo, os indivíduos eram fisicamente ativos e normotensos. Assim, os resultados encontrados por Perrier-Melo et al.¹¹ sobre os valores pressóricos de indivíduos com HAS devem ser avaliados com cautela, especialmente no que tange à PA diastólica. Apesar do interessante estudo, algumas limitações devem ser lembradas, como o baixo número de pacientes estudados e a heterogeneidade nos métodos de aferição da PA. Além disso, a inclusão de indivíduos normotensos, pré-hipertensos e hipertensos nos mesmos *forest plots* também não permite uma conclusão mais assertiva, já que a magnitude da HPE pode ser diferente entre esses grupos, apesar de os autores terem realizado uma análise de sensibilidade sem terem encontrado diferenças após a remoção de cada um dos estudos incluídos.¹¹

Outra metanálise recente comparou os efeitos do TIAI e do TCIM em indivíduos hipertensos. Foram encontradas diferenças significativas na PA sistólica com ambas as atividades, quando comparadas ao grupo-controle: TIAI, 5,64mmHg; e TCIM, 3,7mmHg; bem como na PA diastólica TIAI, 4,8mmHg; TCIM, 2,41mmHg em comparação com o grupo-controle. Entretanto, o TIAI mostrou uma magnitude maior na redução da PA diastólica, quando comparado ao TCIM. Quando o VO_{2máx} (desfecho secundário) foi avaliado, ambas as atividades aumentaram este importante marcador, quando comparadas ao grupo-controle, mas o TIAI promoveu uma melhora ainda mais pronunciada.¹³

Apesar dos mecanismos envolvidos nas reduções da PA não estarem totalmente esclarecidos, postula-se que o aumento na tensão de cisalhamento (*shear stress*) com consequente melhora na liberação de óxido nítrico, além da redução da atividade nervosa simpática e da resistência vascular periférica, contribuam para esses resultados.¹⁴ Ademais, por aumentar potencialmente os níveis plasmáticos de apelin e nitrito/nitrato, o TIAI pode ser eficaz na redução da PA.¹⁵

Por fim, apesar de as evidências sugerirem potencial benefício na redução da PA do treinamento com maiores intensidades intercaladas com períodos de recuperação, mais estudos são necessários para uma conclusão definitiva e possíveis mudanças nas recomendações atuais de prescrição de exercício no manejo da HAS. Os resultados fornecidos por esta metanálise podem contribuir para elaboração de outros estudos de maior porte, em população constituída apenas por hipertensos, avaliando como desfecho a redução aguda e sustentada da PA com TIAI versus TC em diferentes intensidades. Enquanto isso, deve-se estimular todos os indivíduos, principalmente os com diagnóstico de HAS, a praticar exercício físico, dando ênfase àquele mais adequado e seguro, respeitando a individualidade e a capacidade de cada um.

Referências

1. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, et al. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. *Hypertension*. 2018;72(3):720-30.
2. Garies S, Hao S, McBrien K, Williamson T, Peng M, Khan NA, et al. Prevalence of hypertension, treatment, and blood pressure targets in Canada associated with the 2017 American College of Cardiology and American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190406.
3. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
4. Mahmood S, Shah KU, Khan TM, Nawaz S, Rashid H, Baqar SWA, et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci*. 2019;188(2):437-52.
5. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 22;4:18014.
6. Ito S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases - the key to an efficient exercise protocol. *World J Cardiol*. 2019;11(7):171-88.
7. Roy M, Williams SM, Brown RC, Meredith-Jones KA, Osborne H, Jospe M, et al. High-intensity interval training in the real world: outcomes from a 12-month intervention in overweight adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(9):1818-26.
8. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(2):102-10.
9. Clark T, Morey R, Jones MD, Marcos L, Ristow M, Ram A, et al. High-intensity interval training for reducing blood pressure: a randomized trial vs. moderate-intensity continuous training in males with overweight or obesity. *Hypertens Res*. 2020;43(5):396-403.
10. Ramirez-Jimenez M, Morales-Palomo F, Pallares JC, Mora-Rodriguez R, Ortega JF. Ambulatory blood pressure response to a bout of HIIT in metabolic syndrome patients. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(7):1403-11.
11. Perrier-Melo F, et al. Efeito do exercício intervalado versus contínuo sobre a pressão arterial: revisão sistemática e metanálise. Hipotensão pós exercício intervalado versus contínuo. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):5-14.
12. Maya ATD, Assunção MJ, Brito CJ, Vieira E, Rosa TS, Pereira FB, et al. High intensity interval aerobic exercise induced a longer hypotensive effect when compared to continuous moderate. *Sport Sci Health*. 2018;14(2):379-85.
13. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(3):26.
14. Álvarez C, Ramírez-Campillo R, Cristi-Montero C, Ramírez-Vélez R, Izquierdo M. Prevalence of non-responders for blood pressure and cardiometabolic risk factors among prehypertensive women after long-term high-intensity interval training. *Front Physiol*. 2018 Oct 23;9:1443.
15. Izadi MR, Ghardashi Afousi A, Asvadi Fard M, Babaei Bigi MA. High-intensity interval training lowers blood pressure and improves apelin and NOx plasma levels in older treated hypertensive individuals. *J Physiol Biochem*. 2018;74(1):47-55.



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

Bloqueio de Receptores AT₁ Melhora o Desempenho Funcional Miocárdico na Obesidade

AT₁ Receptor Blockade Improves Myocardial Functional Performance in Obesity

Silvio Assis de Oliveira-Junior,¹ Nayara de Araújo Muzili,¹ Marianna Rabelo de Carvalho,¹ Gabriel Elias Ota,¹ Camila Souza de Moraes,¹ Larissa Fregapani da Costa Vieira,¹ Mateus Oliveira Ortiz,¹ Dijon H. S. Campos,² Marcelo Diacardia Mariano Cezar,^{3,4} Marina Politi Okoshi,⁴ Katashi Okoshi,⁵ Antonio C. Cicogna,² Paula Felipe Martinez¹

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,¹ Campo Grande, MS – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,² Botucatu, SP - Brasil

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT),³ Itapeva, SP - Brasil

Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Departamento de Medicina Interna,⁴ Botucatu, SP - Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu,⁵ Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade tem sido associada com ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona e importantes alterações no desempenho cardíaco.

Objetivo: Avaliar a influência do bloqueio de receptores de angiotensina-II do tipo 1 (AT₁) sobre a morfologia e desempenho cardíaco de ratos obesos por dieta

Métodos: Ratos Wistar (n=48) foram submetidos a dieta controle (2,9 kcal/g) ou hiperlipídica (3,6 kcal/g) durante 20 semanas. Após a 16ª semana, foram distribuídos em quatro grupos: Controle (CO), Obeso (OB), Controle Losartan (CL) e Obeso Losartan (OL). CL e OL receberam losartan (30 mg/kg/dia) na água durante quatro semanas. Posteriormente, foram analisadas composição corporal, pressão arterial sistólica (PAS) e ecocardiograma. A função de músculos papilares foi avaliada em situação basal com concentração de cálcio ([Ca²⁺]_o) de 2,50 mM e após manobras inotrópicas: potencial pós-pausa (PPP), elevação da [Ca²⁺]_o e durante estimulação beta-adrenérgica com isoproterenol. A análise dos resultados foi feita por meio de *Two-Way* ANOVA e teste de comparações apropriado. O nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados: Embora a alteração da PAS não tenha se mantido ao final do experimento, a obesidade se associou com hipertrofia cardíaca e maior velocidade de encurtamento da parede posterior do ventrículo esquerdo. No estudo de músculos papilares em condição basal, CL mostrou menor velocidade máxima de variação negativa da tensão desenvolvida (-dT/dt) do que CO. O PPP de 60s promoveu menor -dT/dt e pico de tensão desenvolvida (TD) em OB e CL, comparados ao CO, e maior variação relativa de TD e velocidade máxima de variação positiva (+dT/dt) no OL em relação a CL e OB. Sob 1,5, 2,0 e 2,5mM de [Ca²⁺]_o, o grupo OL exibiu maior -dT/dt do que CL.

Conclusão: Losartan melhora a função miocárdica de ratos com obesidade induzida por dieta. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):17-28)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Losartan/uso terapêutico; Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II/uso terapêutico; Ratos; Dieta Hiperlipídica/métodos.

Abstract

Background: Obesity has been associated with chronic activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and with significant changes in cardiac performance.

Objective: To assess the influence of a blockade of angiotensin-II receptor type 1 (AT₁ receptor) on morphology and on cardiac performance in rats with high-fat diet- induced obesity.

Correspondência: Silvio Assis de Oliveira-Junior •

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde - Laboratório de Estudo do Músculo Estriado (LEME) - Av. Costa e Silva, s/n Cidade

Universitária Campo Grande, MS – Brasil

E-mail: oliveirajr.ufms@gmail.com, silvio.oliveira-jr@ufms.br

Artigo recebido em 26/02/2019, revisado em 08/05/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190131>

Methods: Wistar rats (n=48) were submitted to control (2.9 kcal/g) or high-fat (3.6 kcal/g) diet for 20 weeks. After the 16th week they were divided into four groups: Control (CO), Obese (OB), Control Losartan (CL) and Obese Losartan (OL). CL and OL received losartan (30 mg/kg/day) in drinking water for four weeks. Subsequently, body composition, systolic blood pressure (SBP) and echocardiographic variables were analyzed. Papillary muscle function was assessed at baseline with 2.50 mM calcium concentration ($[Ca^{2+}]_o$) and after inotropic maneuvers: post-pause potentiation (PPP), $[Ca^{2+}]_o$ elevation, and during beta-adrenergic stimulation with isoproterenol. Analysis of the results was performed by the Two-Way ANOVA and by the appropriate comparison test. The level of significance was set at 5%.

Results: Although the PAS change was not maintained at the end of the experiment, obesity was associated with cardiac hypertrophy and with increased left ventricle posterior wall shortening velocity. In the study of papillary muscles in basal condition, CL showed lower developed tension maximum negative variation velocity (-dT/dt) than CO. The 60s PPP promoted lower -dT/dt and maximum developed tension (DT) in OB and CL compared with CO, and higher relative DT variation and maximum positive variation velocity (+dT/dt) in OL compared with CL and OB. Under 1.5, 2.0, and 2.5mM $[Ca^{2+}]_o$, the OL group showed higher -dT/dt than CL.

Conclusion: Losartan improves myocardial function in high-fat diet-induced obesity. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):17-28)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Obesity; Losartan/therapeutic use; Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/therapeutic use; Rats; Diet, High-fat/methods.

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

Introdução

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, resultante da interação entre diferentes fatores etiológicos.^{1,2} Configura uma disfunção nutricional e metabólica, que pode ser associada a dislipidemia, resistência à insulina e doenças cardiovasculares.³ Estudos clínicos demonstraram que a obesidade pode ocasionar alterações morfológicas e funcionais no coração.^{4,5} Pesquisas experimentais mostraram que essa condição se associa com hipertrofia miocárdica,⁶⁻⁸ fibrose intersticial,^{8,9} além de várias mudanças moleculares.^{10,11} Entre essas respostas, incluem-se alterações na expressão e funcionamento de peptídeos envolvidos com trânsito intracelular de cálcio, durante o processo de contração e relaxamento muscular.^{7,12-14}

Contudo, há importantes divergências entre investigações com relação às repercussões da obesidade sobre desempenho miocárdico. Jacobsen et al.,¹⁵ constataram aumento na fase contrátil durante manobra inotrópica no músculo papilar em ratos obesos após três semanas de dieta; outros autores encontraram maior velocidade de encurtamento miocárdico em modelos de 20,⁸ 30,¹¹ 33,¹³ e 35 semanas¹⁶ de duração. Outras investigações documentaram prejuízo na contração cardíaca, demonstrado por análises *in vitro* de músculos papilares de ratos obesos, após 15 semanas de dieta.^{7,17,18} Há também relatos de função cardíaca inalterada após 20,⁹ 30¹⁹ e 32¹⁴ semanas de dieta para indução de obesidade. Portanto, tem-se que o desempenho cardíaco necessita ser melhor estudado na obesidade induzida por dieta.

A condição de obesidade está relacionada com maior atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).^{11,20,21} Altos níveis de angiotensina-II (Ang-II) acoplado a receptores do tipo I (AT₁) exercem um efeito vasoconstritor e trófico sobre o miocárdio, estimulando várias cascatas de sinalização intracelular e múltiplas respostas fisiológicas.²¹⁻²³ A ativação do SRAA é o principal mecanismo responsável por distúrbios de pressão arterial e remodelação cardíaca na obesidade; essas desordens foram amenizadas após antagonismo de AT₁.^{6,11,21,24} Entretanto, não foram encontrados estudos que tenham documentado a associação entre ativação do SRAA e remodelação ventricular na obesidade, considerando-se a análise *in vitro* do músculo papilar.

A preparação *in vitro* do músculo papilar permite mensurações da capacidade contrátil do miocárdio, em termos de encurtamento e geração de força, a despeito de alterações na carga, frequência cardíaca e geometria do coração, condições estas que modificam o desempenho mecânico *in vivo*.^{7,13,17,19} Com a utilização de manobras inotrópicas e lusinotrópicas, pode-se também estudar o desempenho miocárdico para identificar alterações na contração e no relaxamento, que não poderiam ser observadas em condições basais. As manobras mais comumente utilizadas são: potencial pós-pausa, elevação de Ca^{2+} extracelular e estimulação beta-adrenérgica.⁷

Nessa perspectiva, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do bloqueio de AT₁ sobre a morfologia e desempenho cardíaco, utilizando-se de análise *in vitro* do músculo papilar, em ratos obesos por dieta hiperlipídica, com predomínio de ácidos graxos saturados. Como hipótese inicial, admite-se que a obesidade se associa com alterações no desempenho funcional miocárdico, sustentadas em diferentes condições de estimulação; essas respostas são amenizadas com o antagonismo de receptores AT₁.

Métodos

Animais e delineamento experimental

Foram utilizados ratos *Wistar* machos (n=48), com 30 dias de idade, procedentes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu/SP, Brasil. A definição do tamanho amostral foi baseada em estudo prévio,¹⁹ desenvolvido com modelo experimental similar e análise funcional do músculo papilar isolado.

Os animais foram distribuídos em dois grupos: controle (CO), tratado com dieta normolipídica (2,9 kcal/g), e obeso (OB), alimentado com dieta hiperlipídica, com predomínio de ácidos graxos saturados (3,6 kcal/g).⁹ Os seguintes ingredientes foram utilizados para ambas as preparações dietéticas: milho integral, proteína de soja, dextrina, óleos de soja e palma, vitaminas e minerais. Em termos de composição de ácidos graxos saturados/ insaturados, a dieta normolipídica apresentava 61,6/38,4%, respectivamente, enquanto a dieta hiperlipídica tinha 64,8/35,2%, respectivamente.^{9,16}

Após 16 semanas, os animais foram alocados em quatro grupos: CO, OB, CL e OL. Durante mais quatro semanas, enquanto CO e OB continuaram recebendo as respectivas dietas, CL e OL receberam também losartan na água ingerida (30 mg/kg/dia).¹¹ Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, em temperatura ambiente de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, umidade de $55 \pm 5\%$ e ciclos de iluminação claro/escuro de 12 horas. O protocolo experimental foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/ UNESP; Protocolo 1000/2013)

Estudo cardiovascular

O estudo cardiovascular envolveu mensuração da pressão arterial sistólica (PAS), avaliação da morfologia cardíaca, análise funcional por ecocardiograma e ensaio *in vitro* com músculo papilar. A análise da PAS e ecocardiograma foram feitos na 16ª e 20ª semana de experimento. A PAS foi obtida por meio de pletismografia,²⁶ utilizando-se esfigmomanômetro (Narco Bio-Systems®, modelo 709-0610 - International Biomedical, Austin, TX, USA). Para o ecocardiograma, os animais foram anestesiados com uma mistura de cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e cloridrato de xilidino (1 mg/kg), administrados por via intramuscular. Após a tricotomia na região anterior do tórax, cada animal foi posicionado em decúbito lateral esquerdo. Para análise da geometria cardíaca, foram obtidas imagens em modo monodimensional (modo-M) com o feixe de ultrassom orientado em modo bidimensional, mantendo-se o transdutor em posição paraesternal, eixo menor. A imagem do ventrículo esquerdo (VE) foi obtida posicionando-se o cursor do modo-M abaixo do plano da valva mitral no nível dos músculos papilares.²⁷ As imagens da aorta e do átrio esquerdo (AE) foram obtidas com o cursor de modo-M posicionado ao nível do plano aórtico. As imagens foram registradas em impressora (modelo UP-890, Sony Co.). As estruturas cardíacas foram medidas manualmente com o auxílio de um paquímetro. No momento de diâmetro máximo da cavidade ventricular, foram mensurados o diâmetro diastólico do VE (DDVE), e espessuras diastólicas da parede posterior do VE (EDPP) e do septo interventricular (EDSIV). No momento de diâmetro mínimo da cavidade, foi avaliado o diâmetro sistólico do VE (DSVE). O AE foi medido no momento de seu diâmetro máximo. A massa do VE (MVE) foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $MVE = [(DDVE + EDPP + EDSIV)^3 - (DSVE)^3] \times 1,04$. Considerou-se também a razão entre DDVE e comprimento da tibia.

A função sistólica do VE foi avaliada pela velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP) e porcentagem de encurtamento endocárdico (%Enc.Endo): $[(DDVE - DSVE) / DDVE]$. A função diastólica foi analisada pelos seguintes índices: 1) razão entre os picos de velocidade de fluxo de enchimento inicial (onda E) e da contração atrial (onda A) do fluxo transmitral (E/A); 2) tempo de desaceleração da onda E (TDE); 3) tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); 4) pico de velocidade de deslocamento diastólico inicial do anel mitral (E') e pico de velocidade de deslocamento diastólico tardio do anel mitral (A') obtidas pelo Doppler tissular; 5) razão entre as ondas E e E' (E/E'). Todas as medidas foram feitas pelo mesmo pesquisador, conforme procedimentos da American Society of Echocardiography,²⁸ utilizando-se um ecocardiógrafo (General Electric Medical Systems, Vivid S6, Tirat Carmel, Israel), equipado com transdutor eletrônico multifrequencial (5-11,5 MHz).

Caracterização geral e análise da função miocárdica *in vitro*

A ingestão calórica foi avaliada diariamente.⁶⁻⁸ A eficiência alimentar foi obtida a partir da relação entre variação de massa corporal e energia total ingerida.⁶⁻⁸ A massa corporal foi mensurada semanalmente, enquanto o ganho de massa foi obtido a partir da diferença entre os valores de massa corporal inicial e final. O tecido adiposo das regiões retroperitoneal, epididimal e visceral foi utilizado para determinação do conteúdo de gordura corporal.⁶⁻¹²

A análise da função miocárdica foi realizada por ensaio *in vitro* com músculo papilar isolado do VE.^{7,16,18,29} Após 20 semanas, os animais foram submetidos a anestesia intraperitoneal com cloridrato de cetamina (80 mg/Kg) e xilazina (5 mg/Kg) e eutanásia. Após toracotomia mediana, o coração foi prontamente removido e dissecado. As massas de átrios (MA) e dos ventrículos direito (MVD) e esquerdo (MVE) foram utilizadas para análise macroscópica. Os músculos papilares dissecados do VE foram presos entre dois anéis de aço inoxidável e colocados verticalmente em uma câmara de vidro contendo solução de Krebs-Henseleit a 28°C , continuamente oxigenada com O_2 (95%) e CO_2 (5%). A composição da solução de Krebs foi a seguinte: 118,5 mM NaCl; 4,69 mM KCl; 2,50 mM CaCl_2 ; 1,16 mM MgSO_4 ; 1,18 mM KH_2PO_4 ; 5,50 mM glicose; e 24,88 mM NaCO_3 . A extremidade inferior do anel foi acoplada a um transdutor de força 120T-20B (Kyowa, Tóquio, Japão) por um fio de aço (1/15,000) que atravessava uma fenda preenchida por mercúrio, existente no assoalho da câmara de vidro.^{7,16,18,29}

Os músculos foram contraídos isotonicamente mediante carga leve por 60 minutos; a seguir, esses foram colocados em contração isométrica e estirados gradualmente até a tensão máxima desenvolvida (TD) atingir seu valor máximo. Após 5 minutos sob contrações isotônicas, os músculos foram colocados novamente em contração isométrica para determinação do pico da curva comprimento-tensão (Lmax). O comportamento dos músculos papilares foi avaliado em situação basal com concentração de cálcio ($[\text{Ca}^{2+}]_o$) de 2,50 mM e após manobras inotrópicas: potencial pós-pausa (PPP), elevação da $[\text{Ca}^{2+}]_o$ extracelular de 0,5 até 2,5 mM e durante estimulação beta-adrenérgica com 0,1 e 1,0 mM de isoproterenol. O potencial pós-pausa foi estudado em $[\text{Ca}^{2+}]_o$ extracelular de 1,25 mM, em que o estímulo foi cessado por 30 e 60 segundos, antes de ser reiniciado.^{7,30}

Depois do PPP, a resposta do músculo papilar foi avaliada após manobra extracelular da $[\text{Ca}^{2+}]_o$.³¹ Os parâmetros contráteis isométricos foram registrados em 10 minutos após adição progressiva de cálcio (0,5 até 2,5mM) na solução extracelular. Além disso, a estimulação do sistema beta-adrenérgico foi também estudada para testar a integridade do complexo beta-adrenérgico, a sensibilidade da troponina C e a absorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.^{7,31} A estimulação dos receptores adrenérgicos beta foi induzida utilizando-se concentrações cumulativas de isoproterenol (0,1 e 1,0 mM) na presença da $[\text{Ca}^{2+}]_o$ de 1,0 mM.

Estimadores mecânicos

Respostas mecânicas convencionais em Lmax foram obtidas em contração isométrica: tensão máxima desenvolvida normalizada pela área seccional transversa do músculo papilar (TD [g/mm²]) e velocidades máximas de variação positiva (+dT/dt [g/mm²/s]) e negativa (-dT/dt [g/mm²/s]) da TD, normalizada pela área seccional transversa do músculo papilar. Os estimadores usados para caracterizar o tamanho dos músculos papilares foram comprimento (mm), massa do músculo (mg) e área seccional transversa (AST [mm²]). Ao término de cada experimento, o comprimento do músculo em Lmax foi mensurado com auxílio de um catetômetro Gaertner (Gaertner Scientific Corporation, Chicago, IL, USA), e a porção do músculo entre os anéis de aço foi cortada e pesada. A AST foi calculada dividindo-se a massa muscular pelo seu comprimento, assumindo uniformidade e uma gravidade específica de 1,0.

Análise estatística

Para a análise dos dados, utilizou-se o programa Sigma Stat, versão 3.5. Inicialmente, os resultados foram submetidos a análise de normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis tiveram distribuição paramétrica, os resultados foram apresentados em média e desvio-padrão. Para análise dos resultados nutricionais, composição corporal, morfologia cardíaca e desempenho funcional do músculo papilar, foi feita análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA) e teste de comparações múltiplas de Tukey. As medidas de PAS e ecocardiograma foram analisadas por meio de Two-Way ANOVA no modelo de medidas repetidas (RM) e teste de comparações múltiplas de Bonferroni. O nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados

Os dados de comportamento nutricional, composição corporal e morfologia macroscópica do coração estão na Tabela 1. Embora ingestão calórica não tenha sido alterada, OB e OL mostraram maior ingestão de gordura e eficiência alimentar do que CO e CL, respectivamente. A obesidade foi caracterizada por maiores medidas de massa e adiposidade corporal.

Quanto à morfologia cardíaca, comparado ao CO, o OB apresentou maiores valores de massa de átrios e das respectivas relações entre massa de átrios e VE com o comprimento tibial. O losartan repercutiu em menores medidas de átrios e VE, em valores absolutos e normalizados pelo comprimento da tibia, no OL comparado ao OB (Tabela 1).

Na Tabela 2, são apresentados os resultados de PAS, bem como estrutura e desempenho do coração, avaliados por meio de ecocardiograma. Após 16 semanas, a obesidade esteve associada com maior PAS; o losartan culminou em redução da PAS no CL e OL, ao final do experimento. A razão entre diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE) e comprimento da tibia não foi diferente entre grupos e momentos. Ao final do experimento, a obesidade culminou em maior velocidade de encurtamento da parede posterior do ventrículo esquerdo (VEPP), como observado nos grupos OB e OL. Considerando-se o desempenho diastólico, o grupo OL apresentou menor relação E/A do que o CL na 20ª semana. O Doppler tecidual da velocidade diastólica tardia do anel valvar mitral (A' média) foi menor no CL do que no CO; S média e E' média foram ampliadas da 16ª a 20ª semana no grupo OL.

O desempenho funcional dos músculos papilares é mostrado nas Figuras 1 a 4. Em condições basais, os índices de TD e +dt/dt foram similares entre os grupos (Figura 1A e 1B),

Tabela 1 – Média e desvio-padrão de variáveis de perfil nutricional, murinometria e morfologia cardíaca macroscópica, segundo o grupo

Variável	Grupo				
	CO	OB	CL	OL	
Perfil Nutricional	Massa Corporal (g)	451 ± 58	507 ± 64 *	456 ± 49	517 ± 50 †
	Ing. Calórica (Kcal)	81,9 ± 8,2	80,7 ± 7,5	80,3 ± 9,2	78,7 ± 7,9
	Ing. G. Insaturada (g)	122 ± 12	235 ± 22 *	120 ± 14	230 ± 23 †
	Ing. G. Saturada (g)	196 ± 20	433 ± 40 *	193 ± 22	422 ± 43 †
	Ef. Alimentar (%)	26,82 ± 2,11	32,22 ± 4,38 *	28,43 ± 0,94	35,12 ± 4,78 †
	Adiposidade (%)	3,48 ± 0,73	5,19 ± 1,47 *	3,61 ± 1,27	5,50 ± 1,48 †
Morfologia Macroscópica	Átrios (g)	0,096 ± 0,015	0,113 ± 0,015 *	0,092 ± 0,009	0,100 ± 0,022 †
	Átrios/Tibia (mg/mm)	2,22 ± 0,33	2,59 ± 0,35 *	2,15 ± 0,21	2,29 ± 0,46 †
	MVD (g)	0,231 ± 0,029	0,241 ± 0,030	0,230 ± 0,039	0,245 ± 0,040
	MVD/Tibia (mg/mm)	5,36 ± 0,68	5,50 ± 0,70	5,34 ± 0,79	5,64 ± 0,86
	MVE (g)	0,844 ± 0,083	0,950 ± 0,099	0,800 ± 0,082 *	0,799 ± 0,087 †
	MVE/Tibia (mg/mm)	19,6 ± 1,7	21,7 ± 2,4 *	18,7 ± 1,5	18,4 ± 1,7 †

Ing. Calórica: ingestão calórica; Ing. G. Insaturada: ingestão total de gordura insaturada; Ing. G. Saturada: ingestão total de gordura saturada; Ef. Alimentar: eficiência alimentar; MVD: massa de ventrículo direito; MVE: massa de ventrículo esquerdo; CO: grupo Controle; OB: grupo Obeso; CL: grupo controle sob losartan; OL: grupo obeso sob losartan. Efeitos de grupo: * p<0,05 comparado ao CO; † p<0,05 comparado ao OB; ‡ p<0,05 comparado ao CL; Two-Way ANOVA e teste de Tukey.

Tabela 2 – Média e desvio-padrão de pressão arterial sistólica, medidas de estrutura e desempenho funcional do coração analisado por ecocardiograma e Doppler tecidual do ventrículo esquerdo, segundo grupo e momento de avaliação

Variável	Momento	Grupo			
		CO	OB	CL	OL
PAS (mmHg)	16ª Sem	119,4 ± 9,2	133,3 ± 12,3 *	119,5 ± 9,4	132,0 ± 9,6 †
	20ª Sem	129,6 ± 9,3	139,3 ± 12,6	103,0 ± 13,2 * §	107,7 ± 7,4 † §
FC (bpm)	16ª Sem	277 ± 41	272 ± 27	276 ± 48	273 ± 44
	20ª Sem	285 ± 32	266 ± 39	265 ± 39	277 ± 39
AE (mm)	16ª Sem	5,47 ± 0,79	5,80 ± 0,60	5,87 ± 0,74	5,81 ± 0,89
	20ª Sem	5,69 ± 0,56	5,95 ± 0,55	5,70 ± 0,60	5,77 ± 0,67
AE/AO	16ª Sem	1,37 ± 0,18	1,45 ± 0,14	1,48 ± 0,14	1,42 ± 0,18
	20ª Sem	1,42 ± 0,16	1,44 ± 0,10	1,40 ± 0,11	1,42 ± 0,12
EDPP (mm)	16ª Sem	1,317 ± 0,072	1,374 ± 0,044	1,313 ± 0,071	1,361 ± 0,058
	20ª Sem	1,272 ± 0,067 §	1,305 ± 0,043 §	1,262 ± 0,085 §	1,271 ± 0,061 §
DDVE (mm)	16ª Sem	7,95 ± 0,64	7,91 ± 0,37	7,80 ± 0,57	7,82 ± 0,44
	20ª Sem	8,11 ± 0,41	8,15 ± 0,26	8,06 ± 0,54	8,08 ± 0,52
DDVE/ Tíbia (mm/mm)	16ª Sem	0,184 ± 0,015	0,180 ± 0,008	0,182 ± 0,012	0,180 ± 0,007
	20ª Sem	0,188 ± 0,010	0,186 ± 0,007	0,188 ± 0,011	0,187 ± 0,012
DSVE (mm)	16ª Sem	3,65 ± 0,68	3,56 ± 0,39	3,54 ± 0,65	3,69 ± 0,56
	20ª Sem	3,66 ± 0,42	3,55 ± 0,50	3,86 ± 0,67	3,75 ± 0,62
VEPP (mm/s)	16ª Sem	40,44 ± 4,70	43,63 ± 2,95	42,31 ± 5,11	39,29 ± 3,96
	20ª Sem	42,92 ± 4,45	48,72 ± 4,81 * §	42,82 ± 3,60	47,96 ± 4,03 † §
FE	16ª Sem	0,900 ± 0,039	0,907 ± 0,023	0,903 ± 0,037	0,892 ± 0,037
	20ª Sem	0,907 ± 0,022	0,914 ± 0,033	0,887 ± 0,039	0,898 ± 0,037
EE (%)	16ª Sem	54,32 ± 6,38	55,00 ± 3,72	54,83 ± 6,28	52,92 ± 5,41
	20ª Sem	54,94 ± 3,58	56,49 ± 5,67	52,34 ± 5,73	53,83 ± 5,45
E/A	16ª Sem	1,65 ± 0,35	1,49 ± 0,25	1,52 ± 0,25	1,43 ± 0,23
	20ª Sem	1,60 ± 0,33	1,50 ± 0,23	1,74 ± 0,27	1,39 ± 0,26 †
TDE (ms)	16ª Sem	50,09 ± 6,85	49,50 ± 4,56	47,64 ± 8,69	51,10 ± 6,19
	20ª Sem	47,64 ± 7,47	50,58 ± 6,59	50,17 ± 5,84	54,40 ± 5,77
TRIVn	16ª Sem	58,88 ± 6,98	58,12 ± 4,22	55,38 ± 7,72	54,66 ± 5,26
	20ª Sem	53,60 ± 4,22	52,47 ± 4,87	53,49 ± 7,17	52,72 ± 3,78
S' média (cm/s)	16ª Sem	3,57 ± 0,31	3,79 ± 0,28	3,72 ± 0,24	3,79 ± 0,45
	20ª Sem	4,00 ± 0,24 §	4,05 ± 0,47	3,91 ± 0,29	4,19 ± 0,27 §
E' média (cm/s)	16ª Sem	4,62 ± 0,53	4,23 ± 0,40	4,25 ± 0,39	4,04 ± 0,53
	20ª Sem	4,85 ± 0,57	4,80 ± 0,32 §	4,83 ± 0,38 §	4,92 ± 0,52 §
A' média (cm/s)	16ª Sem	3,75 ± 0,86	3,85 ± 0,59	3,78 ± 0,83	3,49 ± 0,50
	20ª Sem	4,37 ± 0,87	3,78 ± 1,08	3,61 ± 0,75 *	4,31 ± 0,81 §
E/E'	16ª Sem	16,80 ± 3,62	18,76 ± 3,13	18,12 ± 2,27	18,86 ± 2,61
	20ª Sem	17,89 ± 2,59	18,79 ± 2,35	17,27 ± 1,52	17,22 ± 2,51

PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; AE/AO: relação entre os diâmetros do átrio esquerdo (AE) e da artéria aorta (AO); EDPP: espessura diastólica da parede posterior; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VEPP: velocidade de encurtamento da parede posterior do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; EE: encurtamento endocárdico; E/A: relação entre as ondas E e A do fluxo transmitral; TRIVn: tempo de relaxamento isovolumétrico normalizado pela frequência cardíaca (R-R0,5); TDE: tempo de desaceleração da onda E; S': velocidade sistólica do anel valvar mitral ao Doppler tecidual (TDI); E': TDI da velocidade diastólica do anel valvar mitral (média entre paredes septal e lateral); A': TDI da velocidade diastólica tardia do anel valvar mitral (média das paredes septal e lateral); E/E': relação obtida entre as velocidades de fluxo inicial transvalvar mitral e do TDI do anel valvar mitral; CO: grupo Controle; OB: grupo Obeso; CL: grupo controle sob losartan; OL: grupo obeso sob losartan. Efeitos de grupo: * p<0,05 comparado ao CO; † p<0,05 comparado ao OB; ‡ p<0,05 comparado ao CL; Efeito de momento: § p<0,05 comparado à 16ª semana (Sem); Two-Way RM ANOVA e teste de Bonferroni.

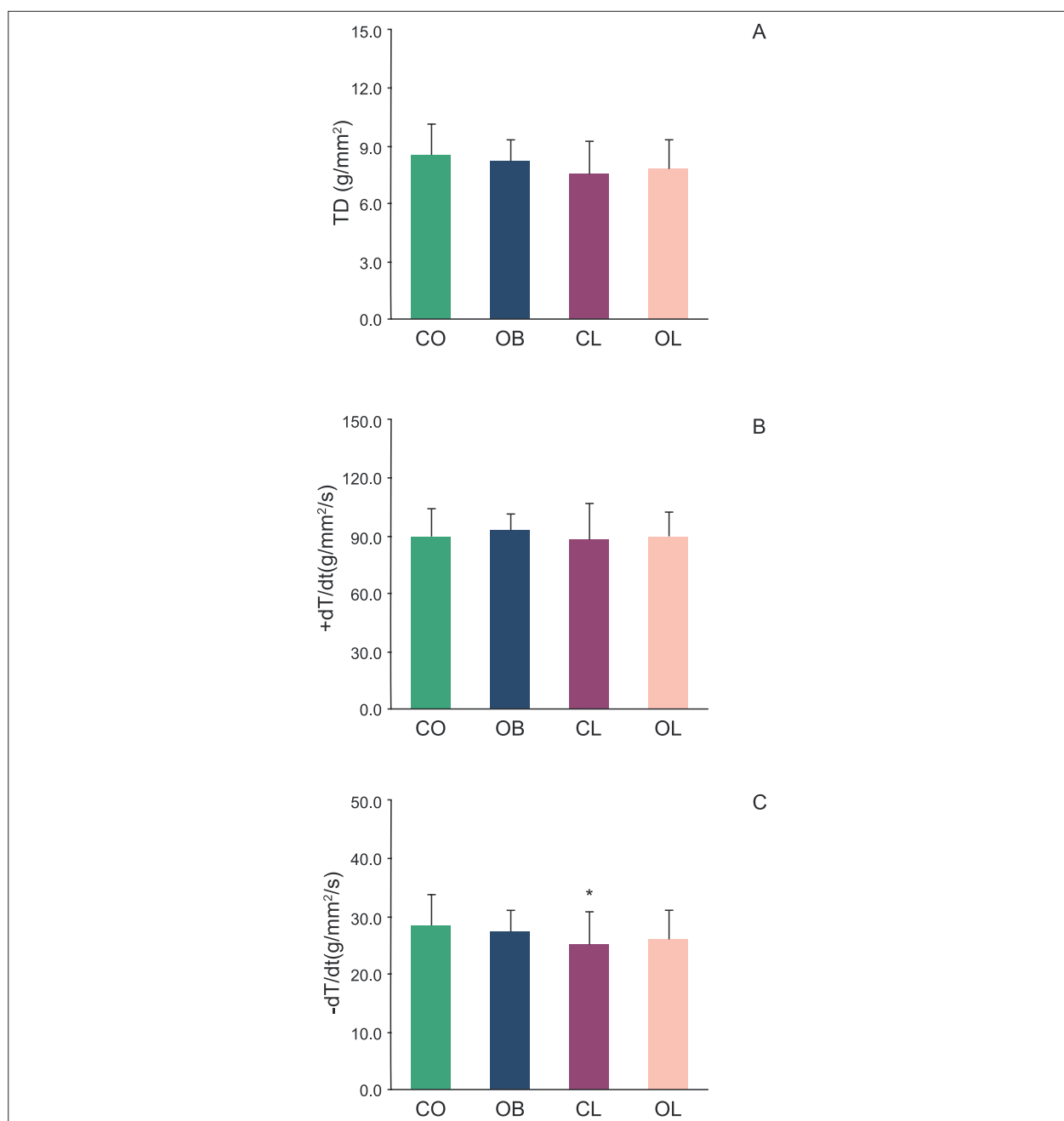


Figura 1 – Avaliação funcional do músculo papilar em situação basal com concentração extracelular de cálcio de 2,5 mM; valores em média±desvio-padrão; (A) TD: tensão máxima desenvolvida; (B) +dT/dt: velocidade máxima de variação da TD; (C) -dT/dt: velocidade máxima de variação de decréscimo da TD; CO: grupo Controle; OB: grupo Obeso; CL: grupo Controle sob losartan; OL: grupo Obeso sob losartan. * $p < 0,05$ comparado ao CO; Two-Way ANOVA e teste de Tukey.

enquanto a $-dt/dt$ foi menor no CL do que no CO (Figura 1C). A influência da elevação das concentrações de cálcio sobre a função dos músculos papilares é apresentada na Figura 2. O aumento da $[Ca^{2+}]_0$ de 1,0 a 2,5 mM resultou em resposta progressivamente maior da TD, $+dt/dt$ e $-dT/dt$ em todos os grupos. Nas concentrações de cálcio de 1,5, 2,0 e 2,5 mM, o OL mostrou os valores superiores de TD, $+dt/dt$ e $-dT/dt$ em comparação ao CL. Na manobra de 2,5 mM de $[Ca^{2+}]_0$,

as variáveis TD (CO, 109 ± 37 ; OB, 113 ± 31 ; CL, 98 ± 33 ; OL, 134 ± 46 %) e $+dt/dt$ (CO, 118 ± 43 ; OB, 122 ± 27 ; CL, 109 ± 37 ; OL, 153 ± 49 %) foram maiores no OL do que no OB (Figura 2A e 2B).

Na Figura 3, são apresentados os resultados de desempenho funcional de músculos papilares em resposta ao PPP. A variação do PPP de 30 a 60s culminou em aumento dos valores de TD, $+dt/dt$ e $-dt/dt$, em geral. No PPP de

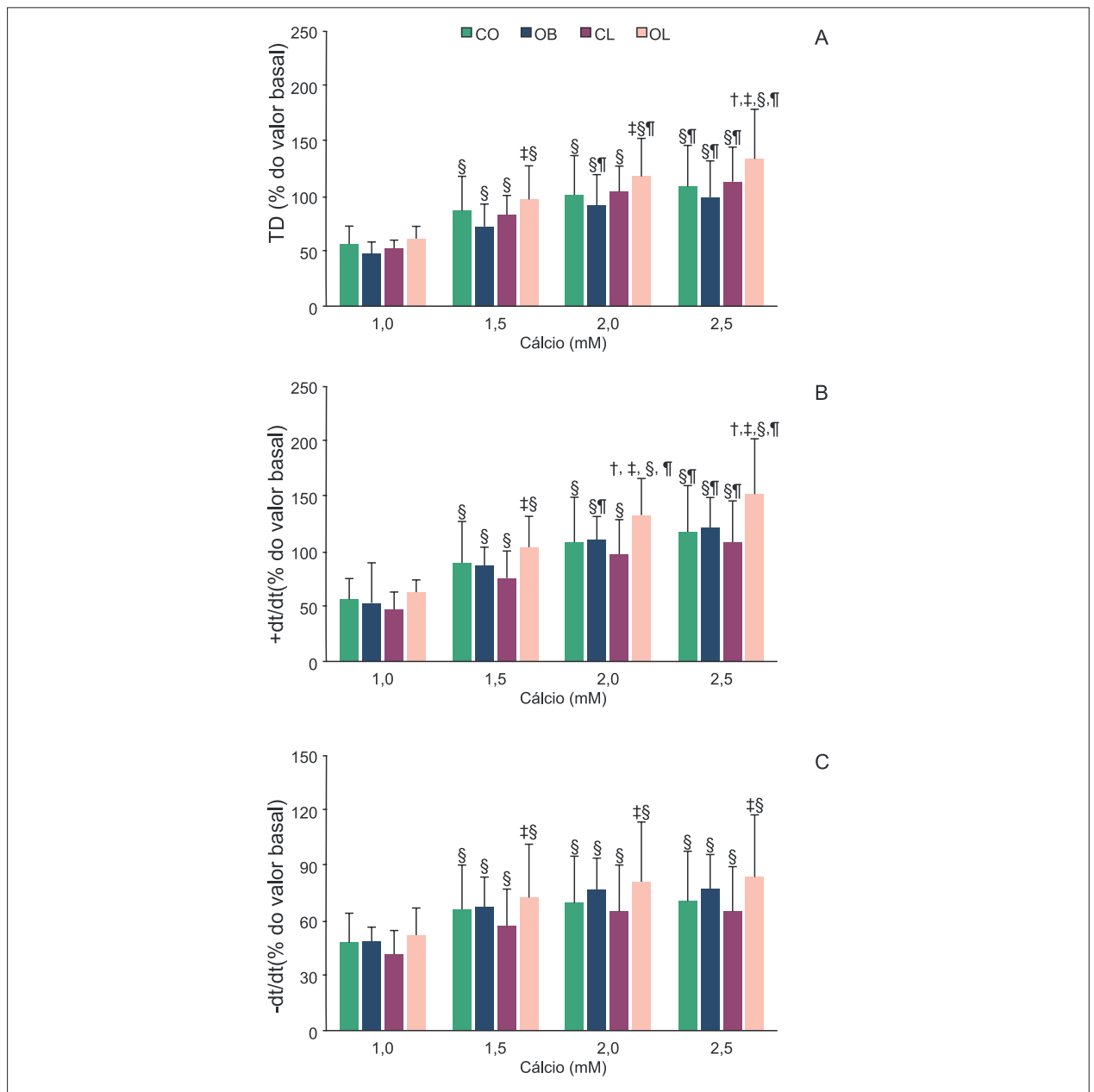


Figura 2 – Avaliação funcional do músculo papilar segundo concentração extracelular de cálcio (1,0-2,5 mM). Resultados expressos em relação ao valor basal com concentração extracelular de cálcio de 0,5 mM; (média±desvio-padrão); (A) TD: tensão máxima desenvolvida; (B) +dt/dt: velocidade máxima de variação positiva da TD; (C) -dt/dt: velocidade máxima de decréscimo da TD. CO: grupo Controle; CL: grupo Controle sob losartan; OB: grupo Obeso; OL: grupo Obeso sob losartan. Efeito de grupo: † p<0,05 vs OB; ‡ p<0,05 vs CL. Efeito de Cálcio: §, p<0,05 vs 1,0 mM; ¶, p<0,05 vs 1,5 mM; Two-Way RM ANOVA e teste de Bonferroni.

60s, o grupo OB mostrou menores medidas de TD, +dt/dt e -dt/dt do que CO; o OL revelou maior TD (C, 65,7±23,6; OB, 56,3±13,9; CL, 58,0±17,4; OL, 66,4±17,4 %) do que os grupos OB e CL e valores superiores de +dt/dt (C, 70,0±25,4; OB, 59,3±15,9; CL, 62,7±20,0; OL, 70,7±20,7%) em relação ao CL.

Sobre as manobras de estimulação β-adrenérgica (Figura 4), as concentrações de 0,1 e 1mM repercutiram em aumento

da TD em comparação às condições basais. A manobra de 1mM de isoproterenol resultou em redução da +dt/dt no OB (Figura 4B) e ampliou as medidas -dt/dt em todos os grupos, em comparação às concentrações de base e de 0,1mM (Figura 4C). Considerando-se o efeito de grupo, o CL mostrou maior TD (C, 22,8±11,4; OB, 19,5±10,9; CL, 40,4±13,6; OL, 28,7±11,9 %) e menor -dt/dt do que o C (C, 67,5±18,5; OB, 67,2±22,6; CL, 25,3±9,2; OL, 68,8±19,1 %), em resposta a 0,1mM de isoproterenol.

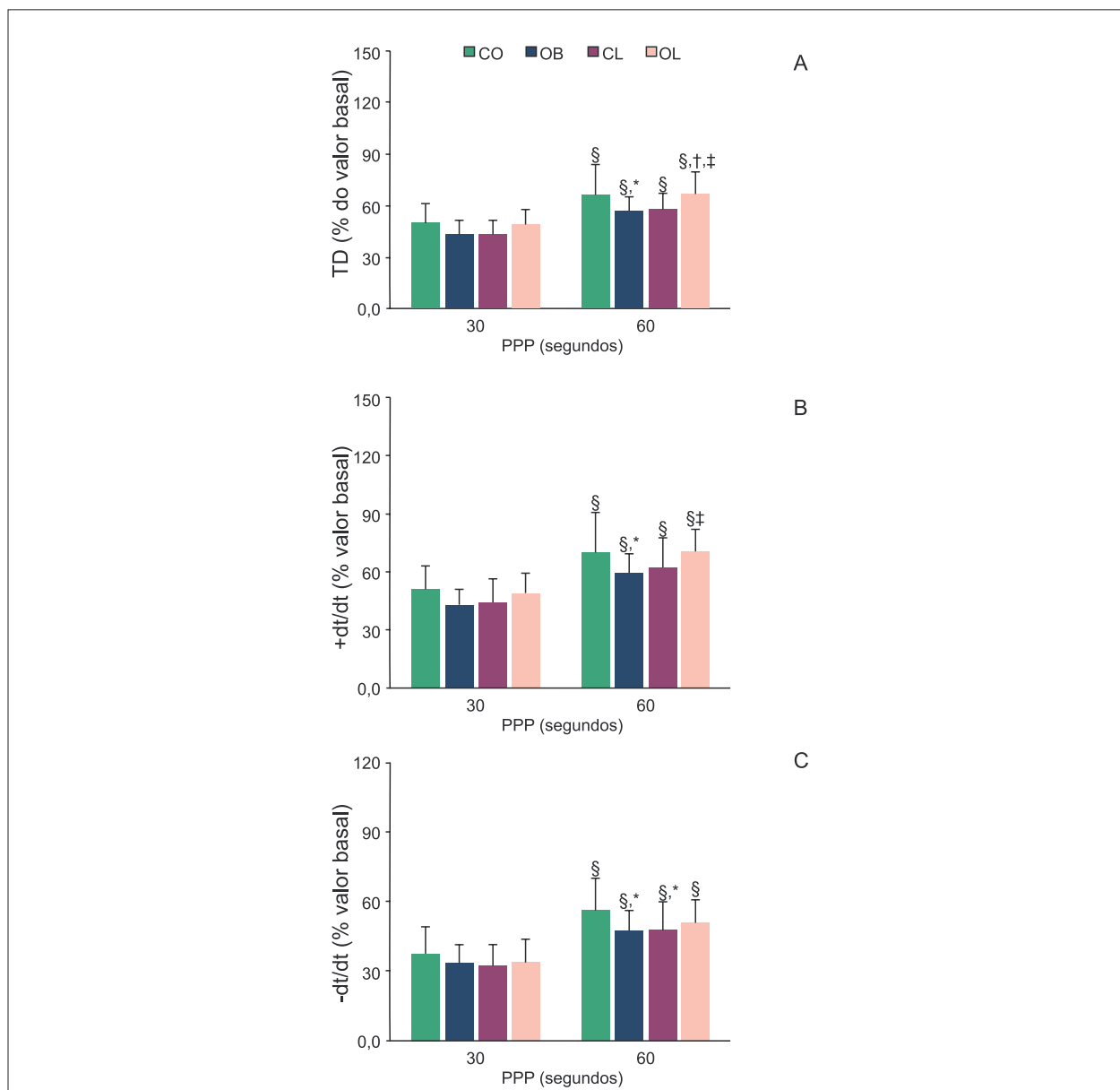


Figura 3 – Avaliação do músculo papilar isolado, segundo tempo de potencial pós-pausa (PPP). Resultados expressos em relação ao valor basal com concentração extracelular de cálcio de 0,5 mM (média±desvio-padrão); (A) TD: tensão máxima desenvolvida; (B) +dT/dt: velocidade máxima de variação positiva da TD; (C) -dT/dt: velocidade máxima de decréscimo da TD. CO: grupo Controle; CL: grupo Controle sob losartan; OB: grupo Obeso; OL: grupo Obeso sob losartan. Efeito de PPP: §, $p < 0,05$ vs 30s; Efeito de grupo: * $p < 0,05$ vs CO; † $p < 0,05$ vs OB; ‡ $p < 0,05$ vs CL. Two-Way RM ANOVA e teste de Bonferroni.

Discussão

Este trabalho foi proposto para avaliar a influência do antagonismo de receptores AT_1 sobre características cardiovasculares em ratos obesos por dieta. De fato, os ratos obesos exibiram alterações de PAS, hipertrofia do VE, mudanças no desempenho sistólico avaliado por meio de ecocardiograma e distúrbios na função do músculo papilar. Grande parte desses efeitos foi amenizada com a administração de losartan, um fármaco antagonista de receptores AT_1 .

O presente modelo experimental é caracterizado pela indução de obesidade a partir da administração de dieta hiperlipídica, com predomínio de ácidos graxos saturados.^{9,16} Nesse sentido, apesar do consumo calórico inalterado entre os grupos, os animais obesos mostraram maiores medidas de ingestão lipídica e eficiência energética em comparação aos respectivos controles. Como resultado, os valores de massa corporal e adiposidade foram também maiores na obesidade. Em razão da maior densidade energética dos lipídeos, o consumo de dietas hiperlipídicas se associa com acúmulo de reservas corporais e hipertrofia do tecido adiposo.

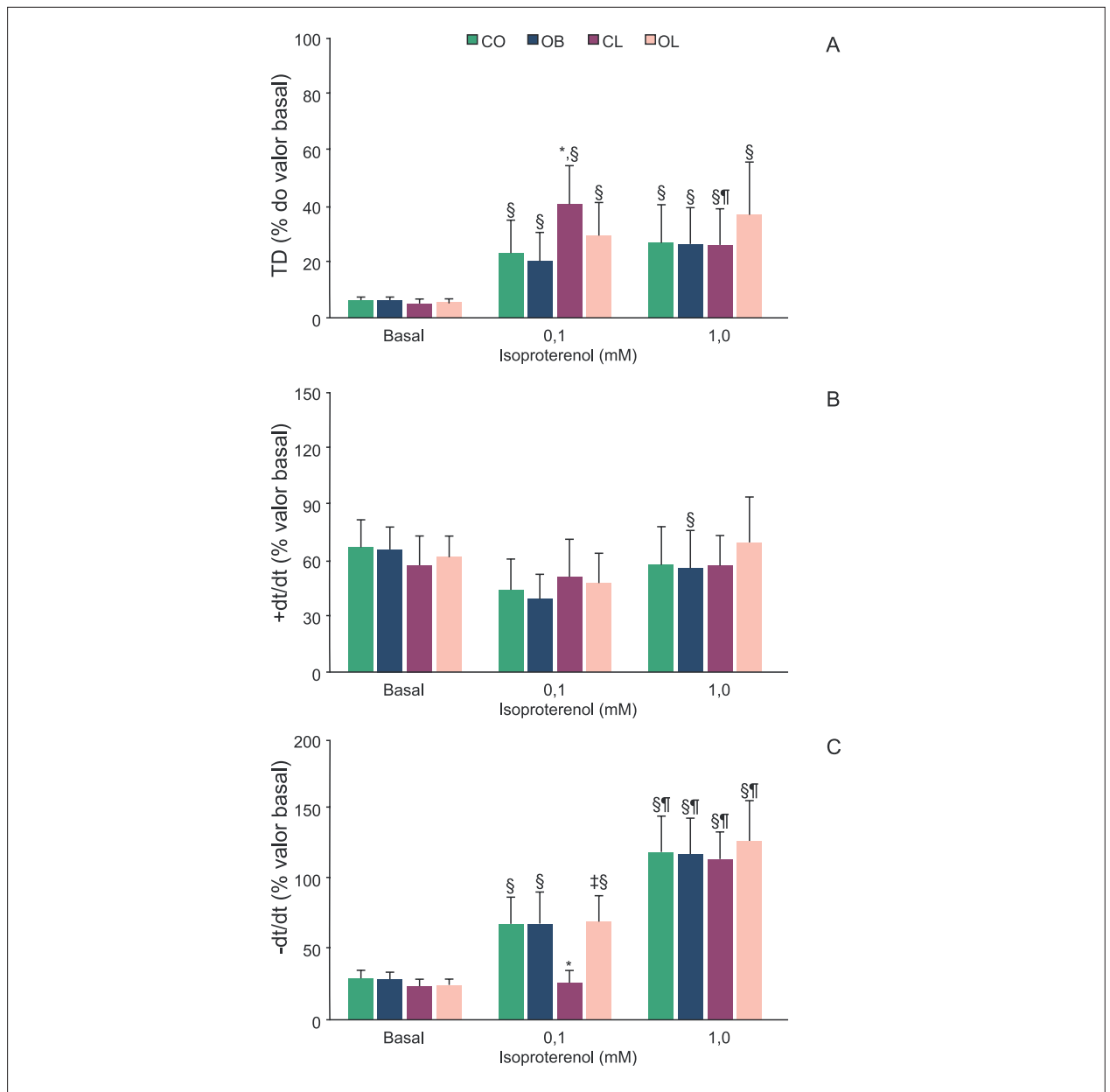


Figura 4 – Avaliação do músculo papilar isolado, segundo estímulo com isoproterenol (0,1 e 1,0 mM). Resultados expressos em relação ao valor basal com concentração extracelular de cálcio de 1,0 mM (média±desvio-padrão); (A) TD: tensão máxima desenvolvida; (B) +dT/dt: velocidade máxima de variação positiva da TD; (C) -dT/dt: velocidade máxima de decréscimo da TD. CO: grupo Controle; CL: grupo Controle sob losartan; OB: grupo Obeso; OL: grupo Obeso sob losartan. Efeito de Isoproterenol: §, $p < 0,05$ vs Basal; ¶, $p < 0,05$ vs 0,1 mM; Efeito de grupo: * $p < 0,05$ vs CO; † $p < 0,05$ vs OB; ‡ $p < 0,05$ vs CL. Two-Way RM ANOVA e teste de Bonferroni.

Com isso, a variação ponderal positiva dos obesos resultou, possivelmente, de aumento da adiposidade, conforme previamente documentado.^{9,11,19}

Após a 16ª semana de experimento, a PAS mostrou-se maior na obesidade. A associação entre obesidade e alterações pressóricas foi também comprovada por outros estudos.^{8,11,17} Além disso, a PAS foi cronicamente ampliada após estresse físico³² e ao longo do tempo,⁸ ainda que os níveis basais estivessem inalterados ao final do experimento. Em geral, fatores inflamatórios e/ou neuro-hormonais relacionados com

o excesso de tecido adiposo contribuem para a ocorrência de desordens hemodinâmicas em obesos.^{20,23} Na vigência de losartan, os níveis de PAS foram reduzidos, confirmando a participação do SRAA na promoção de distúrbios hemodinâmicos pressóricos derivados da obesidade.

Por sua vez, persistente aumento na PAS tem sido associado com maior pós-carga, deformação parietal e hipertrofia cardíaca.^{33,34} Nossos resultados confirmaram hipertrofia ventricular e elevado desempenho sistólico, comprovado pela maior VEPP na obesidade (Tabela 2). A

função sistólica é afetada por diferentes fatores, incluindo-se frequência cardíaca, contratilidade, além de mudanças na pré e pós-carga.³³ Embora a obesidade não tenha modificado a frequência cardíaca e a geometria ventricular, maiores medidas de parede poderiam preservar, ou ainda, diminuir a pré-carga. Nesse estado, entretanto, a reduzida pré-carga poderia causar menor ejeção,^{11,33} o que não foi confirmado pelos resultados. Provavelmente, o maior desempenho sistólico se associa com hipertrofia ventricular e/ou mudanças na pós-carga no grupo OB. Cabe dizer que a pós-carga é uma variável mecânica diretamente influenciada por alterações na pressão e no diâmetro intraventricular e inversamente relacionada com a espessura da parede ventricular.^{33,34}

Entretanto, a avaliação da função papilar mostrou que a obesidade, *per se*, não se associou com alterações basais, nem em resposta a diferentes concentrações de Ca^{2+} e isoproterenol. Estudo prévio mostrou diminuição da força contrátil e outros distúrbios funcionais em condições basais de músculos papilares de obesos.³⁵ Lima-Leopoldo et al.⁷ mostraram que a elevação da concentração extracelular de Ca^{2+} resultou em menor resposta nos índices de função miocárdica na contração (TD) e no relaxamento ($-dT/dt$) na obesidade. Essas divergências podem ter relação com diferenças na composição das dietas, incluindo-se acréscimo de açúcar⁷ e/ou perfil lipídico constituinte das formulações. Utilizando modelo similar ao do presente trabalho, Vileigas et al.¹⁶ também constataram ausência de diferenças na função miocárdica em preparação de músculo papilar na condição basal e após acréscimo de isoproterenol.

Quanto à avaliação de potencial pós-pausa (PPP), pode-se afirmar que a obesidade promoveu disfunção miocárdica, muito provavelmente, em razão de alterações no trânsito intracelular de Ca^{2+} . A manobra de 60s reduziu a TD, $+dT/dt$ e $-dT/dt$ no miocárdio de ratos obesos (Figura 3). Os dados são consistentes com estudo prévio que mostrou menor resposta contrátil em ratos obesos Zucker após 60s de PPP.³⁵ Como $-dT/dt$ é influenciada pela frequência de absorção de íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático,⁷ a menor recaptura de Ca^{2+} demonstrada pela $-dT/dt$ nos ratos obesos sugere que a atividade da proteína SERCA2 foi deprimida. A diminuição da $-dT/dt$ com altas concentrações citosólicas de Ca^{2+} sugere que a ativação da SERCA2 via Ca^{2+} - *calmodulina* *cinase* pode ser deprimida pela obesidade. A redução significativa da TD nos ratos obesos poderia ser resultante de redução de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e também de menor liberação de Ca^{2+} por meio dos receptores *rianodínicos*.

Provavelmente, os distúrbios no trânsito Ca^{2+} e na contratilidade miocárdica em obesos decorrem da estimulação do SRAA. Quando comparados aos grupos OB e CL, os animais do OL mostraram melhor desempenho contrátil em resposta às manobras de elevação de Ca^{2+} , PPP e isoproterenol (Figuras 2-4). Considerando-se a manutenção de elevada VEPP e o comportamento mecânico do músculo papilar na vigência de losartan, é provável que o desempenho sistólico tenha sido regulado por maior sensibilidade ao Ca^{2+} no grupo OL. Nessa perspectiva, não se pode descartar um possível efeito metabólico do bloqueio de AT_1 , propiciando maior eficiência energética a partir da combustão melhorada de

macronutrientes, em especial, lipídeos.^{24,36} Excessiva oferta de ácidos graxos pode culminar em maior atividade mitocondrial, estimulando mecanismos relacionados com aumento no trânsito de Ca^{2+} .^{19,23} Em experimento prévio, intervenção com losartan resultou na inibição de mecanismos moleculares de resistência à insulina no miocárdio, normalizando também o desempenho contrátil do coração em ratos obesos por dieta de cafeteria.¹¹ Recentemente, o bloqueio de AT_1 culminou em melhora na função mitocondrial em ratos obesos com resistência à insulina.³⁷

Nessa perspectiva, as repercussões clínicas dos achados deste estudo são variadas. Condições de ativação do SRAA têm sido associadas a desordens metabólicas e cardiopatias.²³ No presente trabalho, tem-se a descrição de distúrbios de resposta contrátil que possibilitam a proposição de intervenções voltadas ao tratamento cardiovascular em obesos.

Não obstante, embora esses efeitos tenham sido amenizados com antagonismo de AT_1 , não está descartada a participação de outras variáveis, comuns à dieta hiperlipídica de forma isolada, como causa de remodelação cardíaca. Em estudo prévio,⁸ mostramos que o consumo aumentado de lipídeos tem relação direta com indicadores de resposta cardiovascular na obesidade. Nesse sentido, essa é uma importante limitação do trabalho e novas investigações devem ser desenvolvidas para melhor esclarecer o papel isolado de ácidos graxos saturados e insaturados no presente modelo experimental.

Conclusão

Os resultados permitem concluir que a obesidade induzida por dieta promove remodelação cardíaca, sustentada por hipertrofia ventricular e disfunção miocárdica. Considerando-se que o Losartan amenizou grande parte dessas desordens, confirma-se a hipótese inicial desta investigação, segundo a qual a estimulação de receptores AT_1 está associada com prejuízos na função miocárdica em ratos obesos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira-Junior SA, Okoshi MP, Martinez PF; Obtenção de dados: Muzili NA, Carvalho MR, Ota GE, Moraes CS, Vieira LFC, Ortiz MO, Campos DHS, Cezar MDM, Okoshi K; Análise e interpretação dos dados: Oliveira-Junior SA, Campos DHS, Cezar MDM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Martinez PF; Análise estatística e redação do manuscrito: Oliveira-Junior SA; Obtenção de financiamento: Oliveira-Junior SA, Martinez PF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Martinez PF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq processo nº 422776/2016-5) e UFMS.

Vinculação acadêmica

Este artigo é relacionado ao tema da dissertação de Mestrado de Nayara de Araújo Muzili pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Referências

1. Azevedo PS, Minicucci MF, Zornoff LAM. Obesity: a growing multifaceted problem. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):448-9.
2. Nunes CNM, Minicucci MF, Farah E, Fusco D, Azevedo PS, Paiva SAR, et al. Impact of different obesity assessment methods after acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):19-24.
3. Gonçalves N, Silva AF, Rodrigues PG, Correia E, Moura C, Eloy C, et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in "subclinical" obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(6):H655-66.
4. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghabban R. Obesity and Cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):114-23.
5. de Cleve R, Araujo VA, Buchalla CCO, de Oliveira Costa F, Cardoso AF, Pajacki D, et al. Cardiac remodeling patterns in severe obesity according to arterial hypertension grade. *Obes Surg.* 2018;28(4):1047-54.
6. Oliveira-Junior SA, Dal Pai M, Guizoni DM, Torres BP, Martinez PF, Campos DHS, et al. Effects of AT1 receptor antagonism on interstitial and ultrastructural remodeling of heart in response to a hypercaloric diet. *Physiol Rep.* 2019;7(1):e13964.
7. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Sugizaki MM, Bruno A, Nascimento AF, Luvizotto RA, et al. Myocardial dysfunction and abnormalities in intracellular calcium handling in obese rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):232-40.
8. Oliveira Junior SA, Padovani CR, Rodrigues SA, Silva NR, Martinez PF, Campos DHS, et al. Extensive impact of saturated fatty acids on metabolic and cardiovascular profile in rats with diet-induced obesity: a canonical analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(1):65.
9. Martins F, Campos DHS, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Dieta hiperlipídica promove remodelação cardíaca em modelo experimental de obesidade. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86.
10. Oliveira Junior SA, Dal Pai-Silva M, Martinez PF, Campos DHS, Lima-Leopoldo AP, et al. Differential nutritional, endocrine, and cardiovascular effects in obesity-prone and obesity-resistant rats fed standard and hypercaloric diets. *Med Sci Monit.* 2010;16(7):BR208-217a.
11. Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Guizoni DM, Campos DHS, Fernandes T, Oliveira EM, et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. *Plos One.* 2014;9(1): e86447.
12. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Silva DCT, Nascimento AF, Campos DHS, Luvizotto RAM, et al. Influence of long-term obesity on myocardial gene expression. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):229-37.
13. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, da Silva DC, do Nascimento AF, de Campos DH, Luvizotto RA, et al. Long-term obesity promotes alterations in diastolic function induced by reduction of phospholamban phosphorylation at serine-16 without affecting calcium handling. *J Appl Physiol (1985).* 2014;117(6):669-78.
14. da Silva VL, Lima-Leopoldo AP, Ferron AJT, Cordeiro JP, Freire PP, de Campos DHS, et al. Moderate exercise training does not prevent the reduction in myocardial L-type Ca²⁺ channels protein expression at obese rats. *Physiol Rep.* 2017;5(19):e13466.
15. Jacobsen BB, Leopoldo APL, Cordeiro JP, Campos DHS, Nascimento AFD, Sugizaki MM, et al. Cardiac, metabolic and molecular profiles of sedentary rats in the initial moment of obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):432-9.
16. Vileigas DF, de Deus AF, da Silva DCT, Tomasi LC, Campos DHS, Adorni CS, et al. Saturated high-fat diet-induced obesity increases adenylate cyclase of myocardial b-adrenergic system and does not compromise cardiac function. *Physiol Rep.* 2016;4(17):e12914.
17. Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM, do Nascimento AF, de Campos DH, Luvizotto Rde A, et al. Involvement of L-type calcium channel and SERCA2a in myocardial dysfunction induced by obesity. *J Cell Physiol.* 2011;226(11):2934-42.
18. Ferron AJT, Jacobsen BB, Sant'Ana PG, Campos DHS, Tomasi LC, Luvizotto RAM, et al. Cardiac dysfunction induced by obesity is not related to β-adrenergic system impairment at the receptor-signaling pathway. *Plos One.* 2015;10(9):e0138605.
19. Campos DH, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nascimento AF, Oliveira-Junior SA, Silva DC, et al. Obesity preserves myocardial function during blockade of the glycolytic pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):330-7.
20. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(3):197-209.
21. du Toit EF, Nabben M, Lochner A. A potential role for angiotensin II in obesity induced cardiac hypertrophy and ischaemic/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(4):346-54.
22. Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE, Higashi Y, Sukhanov S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2322-32.
23. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1106-14.
24. Müller-Fielitz H, Landolt J, Heidbreder M, Werth S, Vogt FM, Jöhren O, et al. Improved insulin sensitivity after long-term treatment with AT1 blockers is not associated with PPARγ target gene regulation. *Endocrinology.* 2012;153(1):1103-15.
25. Silva DCT, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Campos DHS, Nascimento AF, Oliveira Junior SA, et al. Influence of term of exposure to high-fat diet-induced obesity on myocardial collagen type I and III. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(2):157-63.
26. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Frohlich ED. Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Lab Clin Med.* 1971;78(6):957-8.
27. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LAM, Oliveira Jr SA, Campos DHS, Lima ARR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol.* 2011;111(2):543-51.
28. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58(6):1072-83.
29. Cezar MDM, Damatto RL, Pagan LU, Lima ARR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem* 2015;36(4):1453-66.

30. Prabhu SD, Azimi A, Frosto T. Nitric oxide effects on myocardial function and force-interval relations: regulation of twitch duration. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(12):2077-85.
31. David JS, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B. Interaction of protamine with α - and β -adrenoceptor stimulations in rat myocardium. *Anesthesiology.* 2001;95(5):1226-33.
32. Nascimento TB, Baptista RF, Pereira PC, Campos DH, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):40-5.
33. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP, Matsubara BB, Gonçalves C, Barros R, et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J.* 2004;45(4):647-56.
34. Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Fan WYC, Nakatani BT, Pagan LU, Padovani CR, et al. Association between echocardiographic structural parameters and body weight in Wistar rats. *Oncotarget.* 2017;8(16):26100-5.
35. Ren J, Walsh MF, Jefferson L, Natavio M, Lig KJ, Sowers JR, et al. Basal and ethanol-induced cardiac contractile response in lean and obese Zucker rat hearts. *J Biomed Sci.* 2000;7(5):390-400.
36. Furukawa H, Mawatari K, Koyama K, Yasui S, Morizumi R, Shimohata T, et al. Telmisartan increases localization of glucose transporter 4 to the plasma membrane and increases glucose uptake via peroxisome proliferator-activated receptor γ in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(2-3):485-91.
37. Thorwald M, Rodriguez R, Lee A, Martinez B, Peti-Peterdi J, Nakano D, et al. Angiotensin receptor blockade improves cardiac mitochondrial activity in response to an acute glucose load in obese insulin resistant rats. *Redox Biol.* 2018;14:371-8.



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

Tratamento Direcionado ao Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona na Obesidade

Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo^{1,2} 

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

Hospital Rede Dor São Luiz Jabaquara - Cardiologia,² São Paulo – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Bloqueio de Receptores AT₁ Melhora o Desempenho Funcional Miocárdico na Obesidade

A obesidade tem aumentado em todo o mundo, levando a um crescimento acentuado da prevalência de doenças cardiovasculares (DCV).¹ A obesidade, principalmente a classificada como grave, provoca mudanças hemodinâmicas que contribuem para alterar a morfologia cardíaca, podendo predispor ao comprometimento da função ventricular e à insuficiência cardíaca. Essas mudanças incluem um estado de alto débito cardíaco na maioria dos casos, além de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Estudos experimentais e algumas investigações em humanos sugerem que alterações metabólicas e neuro-hormonais específicas geralmente associadas com a obesidade podem resultar em mudanças na estrutura e função cardíaca.²

Adipócitos são uma rica fonte de angiotensinogênio, angiotensina I e enzima conversora de angiotensina, contribuindo para a produção de angiotensina II. A geração desses hormônios é aditiva aos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produzidos sistemicamente.³ A obesidade é caracterizada pela ativação excessiva do SRAA. Esta ativação tem muitas implicações relativas à estrutura e à função cardíaca. A mais crítica é o efeito vasoconstritor da angiotensina II, que causa o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) em pacientes obesos, além de induzir o aumento da pós-carga do VE em indivíduos normotensos obesos.⁴

A angiotensina II atua como um fator de crescimento que afeta tanto o músculo liso vascular quanto o miocárdio. Portanto, a ativação excessiva do SRAA influencia o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica e do músculo liso vascular.² Quadros relacionados à ativação do SRAA têm sido associadas com doenças metabólicas e do coração. A ativação do SRAA também parece promover resistência à insulina e hiperinsulinemia por meio de vários mecanismos. Este cenário pode levar a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), contribuindo ainda mais

para o desenvolvimento da HVE.⁵ Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) são frequentemente usados para tratar a hipertensão associada à obesidade.

Em um experimento anterior, a intervenção com BRA (Losartan) resultou na inibição dos mecanismos moleculares de resistência à insulina no miocárdio, melhorando a contratilidade cardíaca. Recentemente, o uso de bloqueadores do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1) causou melhora da função mitocondrial em ratos obesos resistentes à insulina em um modelo experimental.⁶

Não está claro se o tratamento direcionado ao SRAA promove uma melhora mais significativa dos desfechos cardiovasculares em pacientes normotensos obesos em relação aos magros.

Nesta edição da ABC, Oliveira Junior, et al.,⁷ apresentam os resultados de um estudo em animais que avaliou a influência de bloqueadores de AT1 na morfologia e desempenho cardíaco por meio da análise in vitro do músculo papilar de ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Eles hipotetizaram que a obesidade pode estar associada a alterações no desempenho funcional do miocárdio, sustentada sob estímulos diferentes, e que essas respostas podem ser atenuadas pelo antagonismo de receptores AT1. Ratos Wistar foram submetidos a controle de kcal/g ou dieta hiperlipídica por 20 semanas. Quatro grupos foram avaliados: Controle (CO), Obesos (OB), Controle com Losartan (CL) e Obesos com Losartan (OL). Os grupos CL e OL receberam Losartan (30 mg/kg/dia). Posteriormente, foram analisadas a composição corporal, a pressão arterial sistólica (PAS) e as variáveis ecocardiográficas. Os autores observaram que a obesidade estava associada com alterações de PAS e hipertrofia cardíaca. Eles também identificaram mudanças no desempenho sistólico e disfunção do músculo papilar em ratos obesos. A intervenção com o antagonista do receptor AT1 reduziu a maioria desses efeitos. Os resultados deste elegante estudo experimental reforçam a importância de intervenções cardiovasculares focadas em pacientes obesos.

Uma meta-análise de 28 ensaios clínicos randomizados envolvendo 2.403 pacientes com HAS (faixa etária média de 44–67 anos) mostrou que a regressão da HVE com medicamentos anti-hipertensivos foi maior nos grupos sobrepeso e obesidade em comparação aos indivíduos com peso normal. Mesmo com menor redução da PAS, a HVE melhorou em pacientes obesos e com sobrepeso em relação ao grupo com peso normal ($p < 0,001$) inicial em todos os grupos). O tratamento com inibidores do sistema

Palavras-chave

Obesidade; Doenças Cardiovasculares; Prevalência; Insuficiência Cardíaca; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Sistema Renina-Angiotensina.

Correspondência: Ariane Vieira Scarlatelli Macedo •

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Cardiologia - Rua Mato Grosso, 306 sala 1507. CEP 01239-040, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: arianevsm@yahoo.com.br, arianevsm@me.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200345>

renina-angiotensina foi o mais eficaz na redução da HVE em indivíduos obesos e com sobrepeso ($p < 0,001$).⁶

A obesidade é uma doença crônica e complexa baseada em adiposidade, cujo controle é direcionado tanto às complicações relacionadas ao peso quanto à adiposidade para melhorar a saúde geral. A perda de peso

voluntária e substancial pode reverter muitas das alterações hemodinâmicas, neuro-hormonais e metabólicas associadas à obesidade.⁸ Intervenções médicas, como o uso de BRA, juntamente com a perda de peso, podem resultar em reversão do remodelamento cardíaco e melhorar a função ventricular e a qualidade de vida de pacientes obesos.⁹

Referências

1. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70.
2. Alpert, Martin A. et al. Obesity and cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114-23.
3. Good D, Morse SA, Ventura HO, Reisin E. Obesity, hypertension and the heart. *J Cardiometabolic Syndr*. 2009;3(3):168-72.
4. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutrit Biochem*. 2013;24(12):2003-15.
5. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa W. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obesity Rev*. 2012;13(2):136-49.
6. Garvey W T, Mechanick J I, Brett E M, Garber A J, Hurley D L, Jastreboff A M. et al. Reviewers of the AACE/ACE. Obesity Clinical Practice Guidelines. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;Suppl 3:1-203.
7. Oliveira Jr SA, Muzili NA, Carvalho MR, Ota GE, Morais CS, Vieira LFC, et al. Bloqueio de receptores AT melhora o desempenho funcional miocárdio na obesidade. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(1):17-28.
8. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114-23.
9. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhani S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):391-400.



Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente vs. Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes

Clinical Characteristics of Resistant vs. Refractory Hypertension in a Population of Hypertensive Afrodescendants

Cristiano Macedo,¹ Roque Aras Junior,¹ Isabella Sales de Macedo²

Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Cardiologia,¹ Salvador- BA - Brasil

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: Afrodescendentes têm sido associados a uma maior gravidade da hipertensão arterial e maior incidência de complicações cardiovasculares. Características na apresentação da hipertensão resistente (HR) ou hipertensão refratária (HRf), especificamente nessa etnia, não têm sido devidamente estudadas.

Objetivos: O estudo compara características clínicas e epidemiológicas e prevalência de eventos cardiovasculares em afrodescendentes com diagnóstico de HR ou de HRf. **Métodos:** Estudo transversal realizado em ambulatório de referência para pacientes com Hipertensão Grave. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: Avaliados 146 pacientes consecutivos, dos quais 68,7% eram do sexo feminino. A média de idade foi de 61,8 anos, sendo 88,4% afrodescendentes (pardos ou negros). 51% apresentavam HRf. Houve alta prevalência de fatores de risco cardiovascular: 34,2% tinham diabetes, 69,4% dislipidemia, 36,1% obesidade e 38,3% história de tabagismo. Função renal reduzida foi observada em 34,2%. Eventos cardiovasculares prévios ocorreram em 21,8% para infarto do miocárdio e em 19,9% para acidente vascular cerebral. O escore de risco de Framingham foi moderado/alto em 61%. Os pacientes com HRf eram mais jovens (média de idade de 59,38±11,69 anos *versus* 64,10±12,23 anos, $p=0,02$), tinham mais dislipidemia (83,8 *versus* 66,7%, $p=0,021$) e acidente vascular cerebral (30,4 *versus* 12,3%, $p=0,011$) quando comparados aos com HR. O uso de combinação de ACEi/BRA+CCB+Diurético, clortalidona e espironolactona também foi mais frequente em indivíduos com HRf.

Conclusão: Afrodescendentes com HR apresentaram alto risco cardiovascular, alta prevalência de HRf, maior frequência de dislipidemia e de acidente vascular cerebral, compatível com alta incidência de lesão a órgãos-alvo. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):31-39)

Palavras-chave: Hipertensão/complicações; Grupo com Ancestrais do Continente Africano/genética; Estudo Comparativo; Epidemiologia; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral.

Abstract

Background: Afrodescendants have been associated with a greater severity of arterial hypertension and a higher incidence of cardiovascular complications. Characteristics in the presentation of resistant hypertension (RH) or refractory hypertension (RfH), specifically in this ethnic group, have not been properly studied.

Objectives: The study compares clinical and epidemiological characteristics and prevalence of cardiovascular events in people of African descent diagnosed with RH or RfH.

Methods: Cross-sectional study carried out in a referral clinic for patients with severe hypertension. The level of significance was 5%.

Results: 146 consecutive patients were evaluated, of which 68.7% were female. The average age was 61.8 years, with 88.4% of Afrodescendants (mixed race or black). 51% had RfH. There was a high prevalence of cardiovascular risk factors: 34.2% of subjects had diabetes, 69.4% dyslipidemia, 36.1% obesity, and 38.3% history of smoking. Reduced renal function was seen in 34.2%. Previous cardiovascular events occurred in 21.8% for myocardial infarction and in 19.9% for stroke. The Framingham's risk score was moderate/high at 61%. RfH patients were younger (mean age 59.38±11.69 years *versus* 64.10±12.23 years, $p=0.02$), had more dyslipidemia (83.8 *versus* 66.7%, $p=0.021$), and stroke (30.4 *versus* 12.3%, $p=0.011$) when compared to those with RH. The use of a combination of ACEi/ARB+CCB+Diuretic, chlortalidone and spironolactone was also more frequent in individuals with RfH.

Conclusion: Africandescendant people with RH had a high cardiovascular risk, a high prevalence of RfH, a higher frequency of dyslipidemia and stroke, compatible with a high incidence of injury to target organs. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):31-39)

Keywords: Hypertension/complications; African Continental Ancestry Grup/genetic; Comparative Study; Epidemiology; Myocardial Infarction; Stroke.

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

Correspondência: Cristiano Macedo •

Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Cardiologia - Rua Augusto Viana, s/n. CEP 40110-040, Salvador, BA – Brasil

E-mail: crbm@terra.com.br

Artigo recebido em 04/04/2019, revisado em 17/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190218>

Introdução

A alta proporção de indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) que não atingem as metas terapêuticas adequadas tem impacto direto sobre a morbidade, a mortalidade, a incapacidade e os custos com saúde.¹⁻³ Mesmo com o uso adequado de anti-hipertensivos, um número significativo de pacientes permanece com pressão arterial (PA) elevada, condição caracterizada como Hipertensão Resistente (HR) e definida como a persistência da PA elevada apesar do uso de três drogas anti-hipertensivas de diferentes classes, ou quando o controle da PA ocorre apenas com o uso de quatro ou mais drogas, incluindo-se sempre um diurético tiazídico.²⁻⁵ Um subgrupo de pacientes com HR exibe uma apresentação fenotípica de aparente maior gravidade, na qual a PA não é controlada mesmo com o uso de cinco ou mais medicamentos, situação atualmente definida como Hipertensão Refratária (HRf).^{2,6-8} O uso de uma associação de Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA), Bloqueador dos Canais de Cálcio (BCC) e diurético tiazídico tem sido recomendado como a base da terapia farmacológica da HR.^{2,3,5,9}

A estimativa da real prevalência da HR é incerta, dificultada pela presença de fatores que determinam a pseudoresistência, como adesão inadequada à terapêutica e ao efeito do jaleco branco.⁹⁻¹² Alguns estudos relatam uma proporção de 11 a 33% de hipertensos resistentes entre aqueles com HAS variando de acordo com as características da população e dos critérios de definição.^{9,13,14} A prevalência de HRf entre os pacientes com HR é ainda menos conhecida, estimada entre 3 e 31% em alguns estudos.⁶

Diferenças fisiopatológicas nos mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento da hipertensão na HR e na HRf têm sido descritas.¹⁴ Alguns estudos apontam para um aparente pior prognóstico, maior prevalência de lesão a órgãos-alvo e risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com HR quando comparados a pacientes com hipertensão não resistente.^{6,15,16} Em indivíduos negros, a hipertensão tende a manifestar-se de forma mais grave, apresentando maior dificuldade de controle e maior probabilidade de complicações e lesão de órgãos-alvo.¹⁷ Há, no entanto, uma lacuna na literatura na avaliação da associação entre HR e indivíduos de ascendência africana,¹⁸ a qual pode ser atribuída a fatores genéticos, ambientais ou mesmo fatores locais.^{7,19,20}

O presente estudo tem como objetivo, portanto, comparar características clínicas e epidemiológicas e prevalência de eventos cardiovasculares em afrodescendentes com diagnóstico de HR ou de HRf. Aprimorar o conhecimento dessas características nessa população específica, incluindo aspectos demográficos, sociais, étnicos, condições de acesso a serviços de saúde e distribuição de medicamentos, poderá contribuir para o planejamento de estratégias visando reduzir o impacto negativo dessa importante condição clínica na saúde desses indivíduos.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado em ambulatório de referência para Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave em um Hospital Universitário da cidade de Salvador, Bahia. A população foi composta por pacientes adultos com diagnóstico de HR acompanhados regularmente no ambulatório entre novembro de 2012 e dezembro de 2015. A amostra foi por conveniência, sendo selecionados consecutivamente durante as visitas de rotina todos os pacientes que concordaram em participar do estudo, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local, estando em conformidade com a resolução 466/12 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Foram considerados como tendo HR os pacientes com PA não controlada (pressão arterial sistólica – PAS \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica – PAD \geq 90 mmHg), apesar do uso de três anti-hipertensivos com ações sinérgicas nas doses máximas recomendadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico, ou aqueles com PA controlada, utilizando 4 drogas anti-hipertensivas sinérgicas e em doses adequadas, incluindo também um diurético tiazídico.² Pacientes com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg em uso de cinco ou mais classes de anti-hipertensivos foram considerados portadores de HRf.⁷

A medida da pressão arterial foi realizada durante a consulta médica de rotina, após cinco minutos de repouso, com as costas apoiadas em posição sentada, pernas não cruzadas e o braço apoiado ao nível do coração. Duas medidas foram realizadas, uma antes e outra após a entrevista, com intervalo mínimo de cinco minutos. A média das duas aferições foi utilizada como valor de referência para a PA do paciente. As aferições foram realizadas com um esfigmomanômetro oscilométrico automático Omron HEM 711 DLX, validado pela *British Hypertension Society* (BHS) e pela *Association for Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI).^{21,22}

Uma equipe treinada coletou, através de entrevista estruturada e revisão dos prontuários, informações sobre dados demográficos e clínicos, avaliação clínico-cardiológica, histórico de eventos cardiovasculares, medicamentos, exames laboratoriais e fatores relacionados ao estilo de vida. O risco cardiovascular (RCV) foi estimado pelo score de risco de Framingham (ERF). A etnia foi autodeclarada de acordo com os padrões brasileiros de branco, preto ou pardo. A presença de eventos cardiovasculares prévios foi definida por história positiva de acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) relatado pelo participante ou familiar e/ou quando presente no prontuário. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação de Cockcroft-Gault (GFR_{CG}).²³ Para os indivíduos com sobrepeso ou obesidade, utilizou-se o fator de correção sugerido por Saracino et al.,²⁴ (GFR_{CG}corrected). A função renal foi considerada anormal quando TFG < 60 ml/min. Para a classificação de sobrepeso e obesidade foi considerado o valor de índice de massa corporal (IMC) maior que 25 e 30 kg/m², respectivamente.

Como parte do protocolo de atendimento e seguimento, no mínimo uma Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é realizada para avaliar a possibilidade do efeito do avental branco como causa de possível pseudorresistência ao tratamento da HAS. Para avaliar a adesão à terapia, utilizou-se o questionário de Morisky (MMAS-8). O nível de adesão foi determinado pela pontuação resultante da soma de todos os acertos: alta adesão (8 pontos), média adesão (6 a <8 pontos) e baixa adesão (<6 pontos).^{25,26}

Análise estatística

Para análise estatística, foram utilizados o software Microsoft Office Excel 2010 e o SPSS (versão 20.0). Foi realizada uma análise descritiva univariada das características da população investigada e uma análise bivariada (teste do χ^2 de Pearson) para estimar a associação entre a variável dependente (HR ou HRf) e a variável independente principal (Presença de Aterosclerose, Hipertrofia Ventricular Esquerda e Eventos Cardiovasculares — IAM ou AVC). As variáveis contínuas estudadas (PAS, PAD, tempo de diagnóstico de HAS e tempo de seguimento ambulatorial) apresentaram distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e foram comparadas entre os grupos HR e HRf através do teste t de Student não pareado. As variáveis categóricas têm suas frequências representadas em percentuais e as variáveis contínuas são apresentadas em suas médias e desvio-padrão. O nível de significância admitido foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados 146 pacientes, dos quais 68,7% eram do sexo feminino e 88,4% eram de ascendência africana (pardos e negros), com média de idade de $61,8 \pm 12,1$ anos. A média de tempo desde o diagnóstico de hipertensão foi de $21,2 \pm 12,5$ anos (mediana=18 anos), e os pacientes eram acompanhados no ambulatório há uma média de $11,1 \pm 8,5$ anos (mediana=10 anos). Houve alta prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular: 34,2% dos indivíduos apresentou *diabetes mellitus*, 69,4% dislipidemia, 36,1% obesidade, 38,3% história de tabagismo e 61% risco moderado/alto risco para eventos cardiovasculares pelo ERF. História de IAM prévio foi encontrada em 21,8% dos participantes e acidente vascular cerebral em 19,9%. Anormalidade da função renal (TFG < 60 mL/min) foi identificada em 34,2%. A PAS foi considerada controlada em 29,5% e a PAD em 50,4% da população total estudada, com média de $152,1 \pm 28,0$ e $88,0 \pm 7,6$ mmHg, respectivamente, para PAS e PAD. Os participantes utilizaram uma média de $4,8 \pm 1,1$ agentes anti-hipertensivos, sendo que 80,8% deles receberam prescrição da combinação recomendada de inibidores da ECA ou BRA + BCC + diurético tiazídico, independentemente da associação com outras drogas. Adesão boa ou moderada à terapia de acordo com o questionário MMAS-8 foi encontrada em 61% dos pacientes.

Após a avaliação dos participantes de acordo com a forma fenotípica de apresentação da HAS, 51% foram categorizados como HRf. A idade foi significativamente menor entre os pacientes com HRf quando comparados aos pacientes com HR (média de idade = $59,4 \pm 11,7$ anos versus $64,1 \pm 12,2$ anos,

respectivamente, $p=0,02$). A Tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a classificação como HR ou HRf. Em nossa população, o grupo HRf apresentou maior proporção de indivíduos com idade até 60 anos, dislipidemia e história de AVC. Além disso, o grupo HRf apresentou médias mais altas de PA, e o tempo médio de diagnóstico de HAS tendeu a ser maior em pacientes com HRf; no entanto, isso não alcançou significância estatística (Tabela 2).

Em relação ao uso de anti-hipertensivos, houve maior proporção de uso de BRA e, portanto, menor proporção de uso de IECA. Houve também uma maior frequência de uso de BCC e betabloqueadores em indivíduos com HRf, quando comparados à HR (Figura 1). A Figura 2 mostra que o uso da combinação de ACEi/BRA+BCC+diurético tiazídico foi significativamente maior em pacientes com HRf. A espironolactona foi utilizada por 49,3% dos participantes. Entre os pacientes que utilizaram um diurético tiazídico, 34,5% dos pacientes usaram clortalidona como opção. A Figura 3 mostra que o uso de clortalidona e espironolactona também foi significativamente maior entre indivíduos com HRf.

Discussão

O grupo de indivíduos predominantemente de ascendência africana com HR é uma população com alto RCV, o que é mostrado por uma alta proporção de participantes (51%) categorizados como HRf, uma apresentação fenotípica associada a uma maior gravidade de HAS de acordo com estudos prévios.^{7,8,16,27} A prevalência de HRf foi estimada em um número limitado de estudos, variando de cerca de 3% em uma população geral de indivíduos com HAS a até 31%, em indivíduos com HR verdadeira com acompanhamento em uma clínica especializada.^{7,8,16} Esses estudos, no entanto, não usaram uma definição padrão de HRf. Sabe-se que a predominância de etnias negras e pardas está relacionada à gravidade da hipertensão e provavelmente contribuiu para a alta prevalência de HRf em nossa amostra.

A etnia negra tem sido frequentemente associada à HR. Cushman et al.,²⁸ relataram uma associação entre etnia afro-americana e resistência ao tratamento anti-hipertensivo, ao avaliar dados do estudo ALLHAT.²⁸ Essa associação também foi descrita no estudo brasileiro ELSA, onde a etnia negra foi associada à HR em uma população em tratamento para HAS.¹⁸ Por sua vez, com base nos dados da coorte do estudo REGARDS, onde a etnia afro-americana foi o principal preditor de HR, Calhoun et al.,⁷ relataram que, em comparação à HR, as razões de prevalência para HRf foram significativamente maiores em negros (RP=3,00; IC 95%=1,68-5,37).⁷ Esses dados apoiam nossos achados de uma alta prevalência de HRf em uma população com a maioria dos indivíduos de ascendência africana. A predominância de pardos e negros em nossa amostra pode ser atribuída ao fato de se tratar de um ambulatório público, atendendo à população de baixa renda, que em nossa região é composta por uma maioria de etnias pardas e negras.

A prevalência de obesidade (36,1%), história de tabagismo (37%), *diabetes mellitus* (34,2%) e dislipidemia (69,4%) reflete uma população de alto RCV, como seria de se esperar em indivíduos com HR. Esse alto RCV em nossa população

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes atendidos em um centro de referência, de acordo com a hipertensão resistente ou refratária

Características	Hipertensão				Valor de p
	N	%	HR %	HRf %	
Idade (anos)					
Até 60	69	46,9	38,0	59,2	
60 ou mais	75	51,0	62,0	40,8	0,012 [*]
Sexo					
Masculino	46	31,3	32,9	31,0	
Feminino	100	68,7	67,1	69,0	0,724
Etnia					
Branços	12	8,2	12,9	4,3	
Negros	60	40,8	41,4	41,4	
Pardos	70	47,6	45,7	54,3	0,17 [†]
IMC (kg/m²)					
Não obeso	86	58,5	62,3	61,2	
Obeso	53	36,1	37,7	38,8	0,898 [‡]
Diabetes Mellitus					
Não	86	58,9	56,9	69,0	
Sim	50	34,2	43,1	31,0	0,144
Tabagismo					
Não	87	59,6	58,2	63,9	
Sim	54	37,0	41,8	36,1	0,869
Dislipidemia					
Não	34	23,1	33,3	16,2	
Sim	102	69,4	66,7	83,8	0,021
TFG<60mL/min					
Não	79	54,1	65,5	65,6	
Sim	41	34,2	34,5	34,4	0,275
Escore de Risco de Framingham					
Baixo risco	45	30,8	31,3	33,8	
Moderado/Alto risco	89	61,0	68,7	66,2	0,753 [§]
Adesão à terapêutica (MMAS 8)					
Baixa	44	30,1	33,8	32,4	
Moderada/Alta	89	61,0	66,2	67,6	0,855
IAM prévio					
Não	104	71,2	78,5	77,9	
Sim	29	19,9	21,5	22,1	0,942
AVC prévio					
Não	105	71,9	87,7	12,3	
Sim	29	19,9	69,6	30,4	0,011
Uso da tríade (BRA/IECA+BCC+Diurético)					
Não	30	20,4	25,4	9,9	
Sim	116	79,6	74,6	90,1	0,015

HR: hipertensão resistente; HRf: hipertensão refratária; IMC: índice de massa corporal; TFG: taxa de filtração glomerular; MMAS 8: questionário de Morisky; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio. ^{*}Valor de P para distribuição de 60 anos ou mais ou menores de 60 anos entre HR versus HRf; [†]Valor de p para distribuição da etnia entre HR versus HRf; [‡]Valor de P para distribuição de obesos (IMC≥30) e não obesos (IMC<30) entre HR versus HRf; [§]Valor de p para distribuição de baixo risco e moderado/alto risco pelo Escore de Risco de Framingham entre HR versus HRf; ^{||}Valor de p para distribuição de baixa adesão e moderada/alta adesão pelo escore de Morisky entre HR versus HRf.

Tabela 2 – Pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, tempo de diagnóstico e tempo de seguimento dos pacientes atendidos em um centro de referência, de acordo com a hipertensão resistente ou refratária

Características	Hipertensão		Valor de p
	HR Média (DP)	HRf Média (DP)	
PAS (mmHg)	145,8 (24,8)	158,7 (29,6)	0,008
PAD (mmHg)	84,3 (14,1)	92,0 (20,0)	0,012
Tempo desde o diagnóstico de HAS (anos)	19,2 (11,9)	23,12 (13,0)	0,078
Tempo de acompanhamento (anos)	10,7 (6,1)	11,38 (10,3)	0,665

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HR: hipertensão resistente; HRf: hipertensão refratária; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DP: desvio padrão.

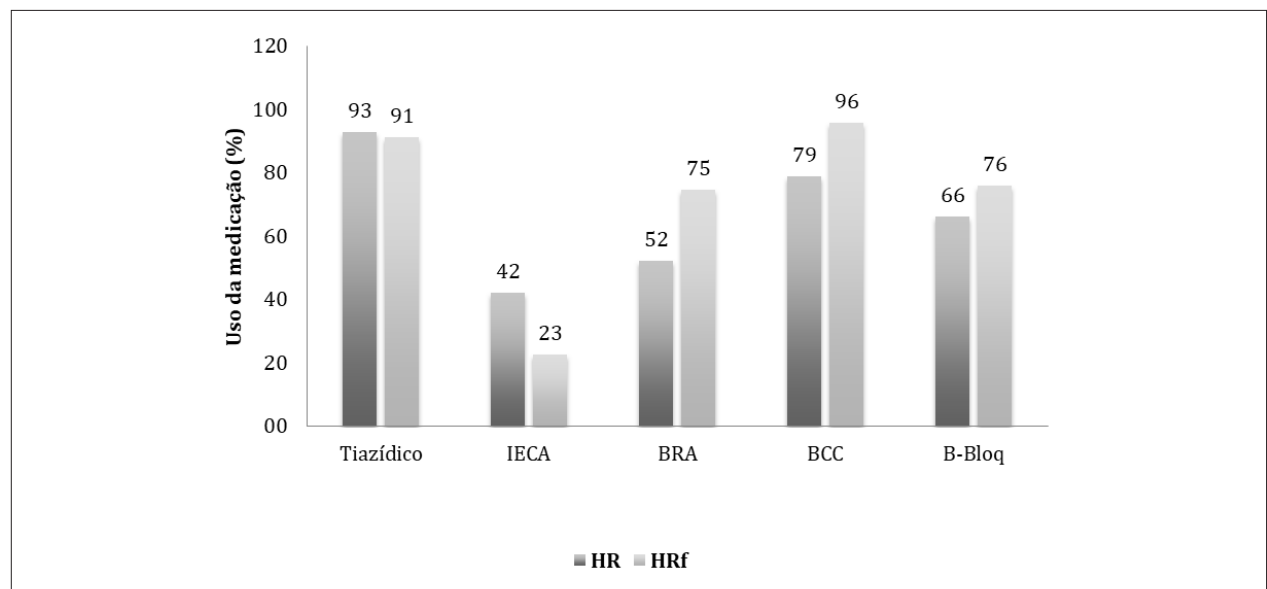


Figura 1 – Proporção do uso de medicação anti-hipertensiva, de acordo com hipertensão resistente ou refratária. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio; B-Bloq: betabloqueador; HR: hipertensão resistente; HRf: hipertensão refratária.

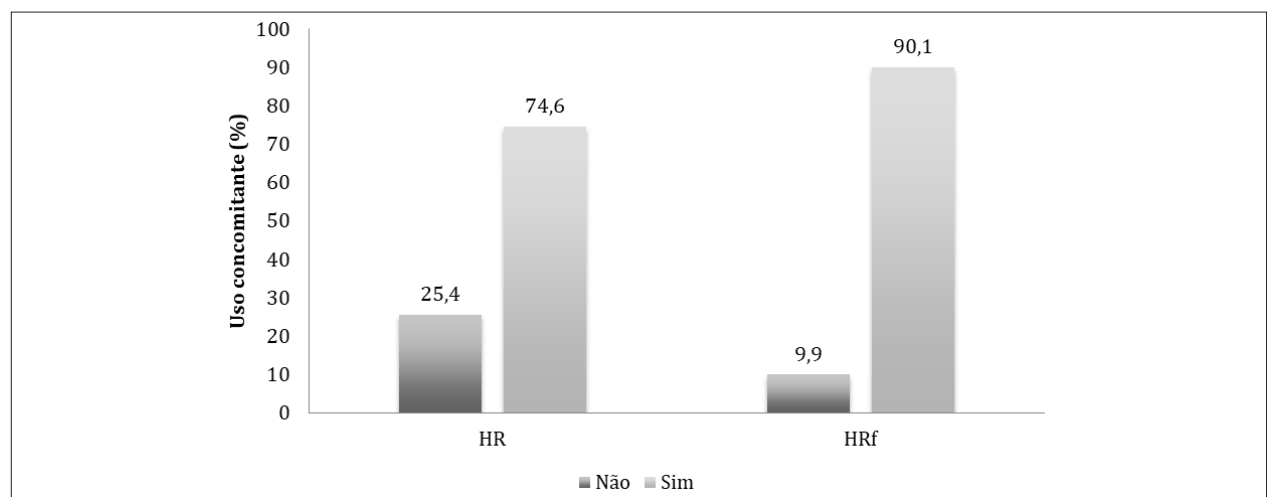


Figura 2 – Proporção de uso concomitante de drogas anti-hipertensivas (triade Inibidor da Conversão da Angiotensina ou Bloqueador do Receptor da Angiotensina + Bloqueador do Canal de Cálcio + Diurético), de acordo com hipertensão resistente ou refratária. HR: hipertensão resistente; HRf: hipertensão refratária; P=0,015; para diferença de distribuição do uso da triade de anti-hipertensivos (IECA ou BRA+BCC+Diurético tiazídico) entre HR versus HRf.

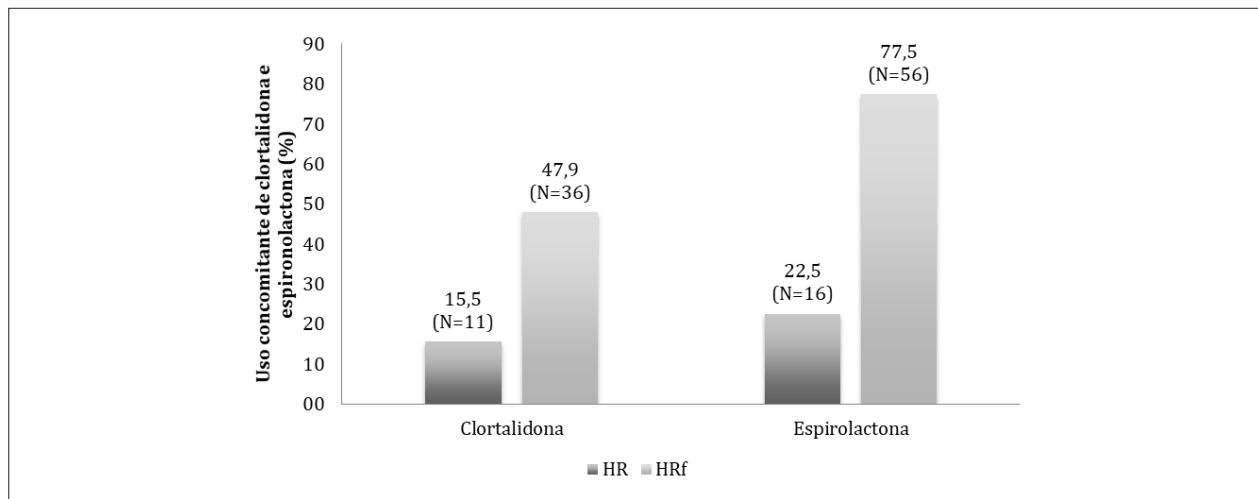


Figura 3 - Proporção de uso concomitante de clortalidona e espironolactona, de acordo com hipertensão resistente ou refratária. HR: hipertensão resistente; HRf: hipertensão refratária; $P < 0,001$; para diferença de frequência do uso de clortalidona entre HR versus HRf; $P < 0,001$; para diferença de frequência do uso de espironolactona entre HR versus HRf.

também é demonstrado pela avaliação do ERF, onde 61% dos indivíduos foram categorizados como risco moderado/alto. Esses achados são consistentes com outros estudos que demonstraram associação de HR com sexo feminino, idade avançada e obesidade^{18,29} Calhoun et al.,⁷ relataram um ERF médio de 17,5% em pacientes com HRf e 11,7% em pacientes com HR, com risco de eventos coronarianos e acidente vascular cerebral em 10 anos de 20,8% em HRf e 16,2% em indivíduos com HR, respectivamente.⁷

Também contribuindo para o aumento do RCV na população de nosso estudo, houve uma alta prevalência de função renal anormal, demonstrada por uma TFG estimada de < 60 ml/min em 34,2% dos indivíduos e uma alta proporção de eventos cardiovasculares prévios (IAM e AVC). Isso sugere que a presença de lesão em órgãos-alvo deve ser frequente nesses pacientes. Muntner et al.,³⁰ comparando participantes do estudo ALLHAT com e sem HR, também observaram alto risco de doença coronariana (RR=1,44; IC95%=1,18-1,76), AVC (RR=1,57; IC95%=1,18-2,08) e doença renal em estágio terminal (RR=1,95; IC95%=1,11-3,41) naqueles com HR.³⁰

Em nosso estudo, à semelhança de outras publicações,^{7,8} houve uma prevalência significativamente maior de AVC prévio em pacientes com HRf, que tiveram PA médias significativamente maiores e uma maior frequência de dislipidemia. A frequência de outros fatores de risco, bem como ERF e adesão terapêutica por MMAS-8 foram semelhantes nos dois subgrupos. Esses dados sugerem que a persistência da PA elevada, provavelmente mais do que os demais fatores de RCV, parece ter um papel fundamental nesse desfecho desfavorável nos portadores de HRf. A hiperatividade simpática, mecanismo proposto para a persistência da PA não controlada em pacientes com HRf,¹⁴ poderia estar associada a uma maior incidência de AVC nesses indivíduos. A dislipidemia e sua associação íntima com a aterosclerose também podem contribuir negativamente para o prognóstico de pacientes com HRf e precisam ser melhor avaliadas em outros estudos.

Apesar da alta média de idade, observou-se uma proporção significativamente menor de indivíduos com mais de 60 anos entre os pacientes com HRf, apesar da tendência de maior tempo de diagnóstico de HAS dentre estes. Achados semelhantes foram descritos em outros estudos.^{14,15,27} Esses dados provavelmente estão associados aos possíveis mecanismos imbricados na fisiopatologia da HRf, atribuindo a esse grupo de indivíduos características que implicam no desenvolvimento mais precoce e maior gravidade da HAS.

Em relação ao predomínio do sexo feminino, baseado no estudo ALLHAT, Cushman et al.²⁸ encontraram maior dificuldade no controle da HAS em mulheres negras.²⁸ Em um estudo populacional realizado na Suécia, Holmqvist et al.,³¹ também relataram que as mulheres tinham uma maior prevalência de HR, exceto quando avaliaram especificamente o subgrupo com HR controlada.³¹ O presente achado de maior proporção de mulheres em nossa amostra de indivíduos com HR deve ser interpretado com cautela, pois pode ser superestimada pelos aspectos culturais brasileiros, uma vez que as mulheres tendem a buscar mais os cuidados com a saúde.¹⁸ No entanto, esse fato pode identificar um problema que mereça maior atenção, a fim de incentivar uma melhor avaliação clínica e da terapia anti-hipertensiva utilizada nestes indivíduos. Em contraste, alguns autores relataram uma maior prevalência de HR entre os homens.³²

Em relação à terapia, observou-se um grande uso das várias classes de anti-hipertensivos disponíveis e uma grande proporção de participantes utilizou a combinação de IECA ou BRA, BCC e diurético tiazídico, conforme recomendado na literatura.^{2,9} Essa combinação foi prescrita com maior frequência em pacientes com HRf, provavelmente devido à maior dificuldade em obter o controle da PA nesses pacientes. As prescrições de espironolactona como o quarto fármaco a ser introduzido na terapia anti-hipertensiva bem como a opção da clortalidona como o diurético tiazídico de escolha, devido à sua ação mais prolongada, também têm sido recomendadas na literatura.^{2,3,33,34} Alguns autores até sugerem que o uso

dessas drogas deva participar dos critérios de definição para HRf.²⁷ Em nosso estudo, aproximadamente um terço dos pacientes estava recebendo clortalidona, enquanto quase metade usavam espironolactona. Ambos foram usados significativamente com maior frequência em pacientes com HRf (47,9% dos pacientes com HRf usavam clortalidona e 77,5% espironolactona, versus 11,5 e 22,5% dos HR, respectivamente), o que pode corroborar uma provável classificação adequada de HRf em uma boa parte dos pacientes. A relativamente baixa preferência pela clortalidona como diurético tiazídico pode ser justificada pelo fato de ser um serviço público e a droga não participar da lista governamental de distribuição gratuita de anti-hipertensivos, enquanto a hidroclorotiazida é distribuída gratuitamente. Também é possível que alguns dos participantes não estejam em uso de espironolactona devido a efeitos adversos e/ou contraindicações para esse medicamento. Entretanto, a frequência de uso de clortalidona e espironolactona em nosso trabalho foi, de certa forma, semelhante à de outros estudos.^{7,8,14,16} No entanto, há uma clara necessidade de estimular o uso mais frequente desses medicamentos, que, de acordo com as evidências atuais, seriam mais adequados para o tratamento da HR.

Por sua característica transversal, nosso estudo tem algumas limitações, uma vez que não é possível estabelecer uma relação de causalidade e temporalidade entre algumas associações encontradas, por exemplo, uma maior prevalência de AVC entre aqueles com HRf. Os dados aqui apresentados, no entanto, têm valor em levantar hipóteses a serem comprovadas em estudos longitudinais com maior poder estatístico. Essa amostra de conveniência é derivada de uma população atendida em um ambulatório de referência para pacientes hipertensos graves, com alto RCV, e pode ter superestimado as prevalências e associações descritas. Outro aspecto importante refere-se ao fato de que alguns pacientes com pseudoresistência podem ter sido incluídos, o que também poderia superestimar as prevalências encontradas. No entanto, esses pacientes são acompanhados em um ambulatório específico, a maioria por um longo período (média acima de 10 anos) e com tempo médio de diagnóstico de hipertensão por mais de 20 anos. Eles passam por reavaliações frequentes, incluindo a MAPA³⁵ e o escore de Morisky,²⁵ para avaliar o efeito do avental branco e a adesão à terapia, respectivamente. Isso poderia minimizar a ocorrência de indivíduos com pseudoresistência nessa amostra. Alguns outros importantes estudos, contudo, têm avaliado pacientes com resistência ao tratamento da HAS, definindo-os como hipertensos resistentes ou refratários aparentes e encontrado associações relevantes.^{10,36,37} A classificação dos indivíduos quanto à cor da pele foi autorreferida, conforme recomendado em estudos em populações brasileiras que envolvem essa variável,³⁸ poderia levar a vieses, devido à grande miscigenação étnica da população brasileira. Contudo, o perfil étnico da amostra estudada é condizente com o da população local e com o da que historicamente frequenta a unidade de saúde onde foi realizado o estudo. A estratificação dos indivíduos como

resistentes ou refratários levou em consideração o controle da PA e o número de medicamentos prescritos, desconsiderando se estavam ou não utilizando clortalidona e espironolactona, o que pode, segundo alguns autores, ter superestimado a prevalência de HRf.

Conclusões

Indivíduos com HR acompanhados nesse ambulatório de referência para tratamento de casos graves de HAS eram em sua maioria afrodescendentes, com alta prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, alto risco cardiovascular segundo o ERF. Encontramos uma alta proporção de indivíduos com a forma mais grave de apresentação fenotípica de resistência ao tratamento da hipertensão, definida como HRf, que apresentou maior frequência de dislipidemia e história de AVC compatível com uma frequência possivelmente maior de dano a órgãos-alvo. Outros estudos mais abrangentes devem ser realizados para melhorar o conhecimento sobre as características dessa população de alto risco, contribuindo para a definição de estratégias adequadas de prevenção e tratamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Macedo C, Aras Junior R; Acquisição de dados: Macedo C, Macedo IS; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo C, Aras Junior R, Macedo IS; Análise estatística e Redação do manuscrito: Macedo C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Cristiano Macedo pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ana Nery sob o número de protocolo 138.371. 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. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046–58.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e13–115.
3. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M. VII Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl.3):1–83.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
5. Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576–85.
6. Tanja Dudenbostel*, Mohammed Siddiqui, Nitin Gharpure ADAC. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci*. 2017;21(2):129–39.
7. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8.
8. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: Definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens*. 2012;14(1):7–12.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–26.
10. Sarganas G, Neuhauser HK. Untreated, Uncontrolled, and Apparent Resistant Hypertension: Results of the German Health Examination Survey 2008–2011. *J Clin Hypertens*. 2016;18(11):1146–54.
11. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: Definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463–8.
12. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: What the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2686–695.
13. Dudenbostel T. Resistant hypertension - Complex mix of secondary causes and comorbidities. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):1–2.
14. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33.
15. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):14–9.
16. Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AMV, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: Characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):397–402.
17. Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown AL, Ferdinand KC, Grimm RH, et al. Management of high blood pressure in blacks: An update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56(5):780–800.
18. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcelos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: Risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens*. 2015;17(1):74–80.
19. Boolani H, Sinha A, Randall O. Resistant Hypertension. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7(5):354–63.
20. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601–11.
21. Grim CE, Grim CM. Omron HEM-711 DLX home Blood pressure monitor passes the European Society of Hypertension International Validation Protocol. *Blood Press Monit*. 2008 Aug;13(4):225–6.
22. Vera-Cala LM, Orostegui M, Valencia-Angel LI, López N, Bautista LE. Precisão do Aparelho Omron HEM-705 CP na Medida de Pressão Arterial em Grandes Estudos Epidemiológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(5):393–8.
23. Cockcroft DW & Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
24. Napoli Filho M Di, Burmeister JE, Miltersteiner R, Machado B, Generali M. Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobrepeso ou com Obesidade Estimation of Renal Function by the Cockcroft and Gault Formula in Overweighted or Obese Patients. *J Bras Nefrol*. 2008;30(3):185–91.
25. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP de. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):649–58.
26. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):348–54.
27. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci*. 2017;3(9):1–6.
28. Cushman WC, Ford CE, Cutler J a, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393–404.
29. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42.
30. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012–21.
31. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, Schiöler L, Hasselström J, Hjerpe P, et al. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors—results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(11):838–46.
32. De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902.
33. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, Navrátil K, Plášek J, Jarkovský J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57(6):1069–75.
34. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–68.
35. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Brambilla G, Dell'Oro R, Mancia G. Role of ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):232–7.

36. Irvin MR, Booth JN, Shimbo D, Lackland DT, Oparil S, Howard G, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(6):405–13.
37. de Beus E, van der Sande NGC, Bots ML, Spiering W, Voskuil M, Visseren FLJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of apparent therapy-resistant hypertension in patients with cardiovascular disease: a cross-sectional cohort study in secondary care. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016692.
38. Baldo MP, Cunha RS, Ribeiro ALP, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Racial Differences in Arterial Stiffness are Mainly Determined by Blood Pressure Levels: Results From the ELSA – Brasil Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005477.



Minieditorial: Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente versus Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes

Short Editorial: Clinical Characteristics of Resistant vs. Refractory Hypertension in a Population of Hypertensive Afro-descendants

Rui Póvoa¹

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente vs. Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes

As diferenças do comportamento clínico da hipertensão arterial (HA) nas diversas etnias são, há muito tempo, objetos de intensa investigação científica. As estatísticas da American Heart Association de 2015 verificaram que os afrodescendentes americanos têm a maior prevalência de hipertensão do mundo. Em homens e mulheres negros, não hispânicos, a prevalência ocorreu em 44,9% e 46,1%, respectivamente.¹ Embora tais números não sejam universais para todas as populações negras, existem grupos em que os níveis pressóricos são muito mais elevados, como os negros sul-africanos, nos quais a pressão arterial sistólica é 9,7 mmHg mais elevada em comparação aos afro-americanos.^{2,3}

As lesões a órgãos-alvo e as complicações são mais prevalentes nos negros em comparação aos brancos ou hispânicos para os mesmos níveis de pressão, além de apresentarem maior resistência ao tratamento.^{4,5}

A hipertensão resistente (HR) e a refratária (HRf) acometem uma proporção não desprezível dos pacientes hipertensos. No Brasil, de acordo com o estudo ReHOT, a prevalência é de 11,7% dos hipertensos.⁶

Ainda se discute muito se a HR e a HRf são fenótipos ou gradações diferentes de uma mesma doença. De modo similar a simples HA que podemos controlar com até três fármacos, a etiopatogenia é multifatorial, e têm importância os fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, a ingestão de sal e/ou a não excreção salina adequada pelos rins são elementos preponderantes do não controle pressórico. Isso é corroborado no elegante estudo PATWAY-2, que avaliou o quarto fármaco no fluxograma da terapêutica anti-hipertensiva e discriminou a espironolactona como um dos fármacos mais importantes nesse estágio do tratamento.⁷ Na sequência, o

estudo PATWAY-2 Mechanistic encontrou efeitos similares com o cloridrato de amilorida, ambos diuréticos.⁸

Em vista deste aspecto multifatorial da HA, envolvendo causas genéticas e ambientais, evidenciam-se algumas particularidades, principalmente com relação à gravidade em determinados grupos étnicos. Os indivíduos afrodescendentes, além de terem maior prevalência de HA e consequências mais graves da doença, apresentam maiores lesões a órgãos-alvo e maior morbimortalidade de causa cardiovascular.⁹ Isso é bem evidente nos afrodescendentes americanos; contudo, em nossa miscigenada população, não temos estudos robustos para averiguar tais diferenças.

Neste trabalho de Macedo et al.,¹⁰ Características Clínicas da Hipertensão Arterial Resistente versus Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes, verificou-se nessa população que a HRf é comum, tendo maior prevalência de dislipidemia, história de acidente vascular cerebral (AVC) e maior lesões a órgão-alvo.¹⁰ Os achados parecem redundantes e muito similares aos de afrodescendentes americanos, mas refere-se a um achado com muito significado epidemiológico que pode levantar hipóteses para outros estudos que possam decifrar o grande enigma das diferenças da hipertensão em diversos grupos étnicos.

Acredita-se que os afrodescendentes brasileiros sejam diferentes dos americanos e muito parecidos com os negros nativos da África, com exceção da África do Sul.² Provavelmente, isso tem muito a ver com o tráfico de escravos da África para a América. Sabemos que alguns negros têm, geneticamente, algumas particularidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona, com pouca atividade de renina e com uma massa de néfrons menor, e, com isso, menos sódio excretado. Sem conhecer qualquer aspecto fisiopatológico, os escravagistas ingleses lambiam o suor do negro para ver se era salgado ou não, e assim escolher indivíduos preferenciais para o transporte nos porões das naus, sem condições de alimentação e hidratação.¹¹⁻¹³ Aqueles que conseguiram sobreviver à travessia do Atlântico eram justamente os que apresentavam um sistema de retenção de sódio e água mais eficiente. Assim, no Novo Mundo, com excesso de sal na alimentação, diferentemente da terra natal, evoluíram para uma hipertensão mais grave. Esse caminho do tráfico de pessoas da África para a América do Norte é quase o dobro da distância para o Brasil e, por isso, a seleção dos africanos no Brasil não foi tão acentuada como a americana. No entanto,

Palavras-chave

Hipertensão/complicações; Grupo com Ancestrais do Continente Africano/genética; Estudo Comparativo; Epidemiologia; Infarto do Miocárdio; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Rui Póvoa •

Universidade Federal de São Paulo - Rua Professora Carolina Ribeiro, 221
apto 91. CEP 04116-020, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rmspovoa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200344>

não existem estudos bem desenhados que possam responder corretamente a tais dúvidas epidemiológicas.

Estima-se que a hereditariedade contribua de 40% a 50% da patogênese da hipertensão, mas pouco se sabe de sua arquitetura genética na identificação de *loci* de genes responsáveis pela elevação pressórica. Os afrodescendentes americanos apresentam índice de renina e aldosterona mais baixo que os brancos para o mesmo nível de ingestão de sódio.¹⁴ A sensibilidade ao sal é um fenótipo mais comum em negros, e muito relacionada a resposta pressórica com a variação da ingestão de sódio, mesmo naqueles com baixo índice de renina e aldosterona.¹⁵

Desse modo, este trabalho de Macedo et al.¹⁰ tem importância na avaliação das características próprias das diversas etnias que compõem a população brasileira. O trabalho foi realizado na cidade de Salvador, na Bahia, onde a população de afrodescendentes representa boa

parcela dos habitantes. O conhecimento mais profundo de características pressóricas, risco cardiovascular, medicamentos mais efetivos, lesões preferenciais a órgãos-alvo etc. pode levar a planos mais acurados de controle, prevenção e terapêutica. Este estudo de desenho transversal, com avaliação clínica e laboratorial precisa – inclusive com realização de monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para afastar o efeito do avental branco, situação bastante comum – permitiu conclusões de importância epidemiológica em nossa população afrodescendente.

Será necessário percorrer ainda muitos caminhos para desvendar e encaixar todas as peças do polígono multifatorial de todos os fenótipos da hipertensão, principalmente a HR e a HRf. Ainda não sabemos profundamente qual o papel preciso do sal, do sistema nervoso simpático, do endotélio e de todos os outros fatores relacionados com esta complexa doença chamada hipertensão arterial.

Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4):e29-e322.
2. Cooper RS, Forrester TE, Plange-Rhule J, Bovet P, Lambert EV, Dugas LR, et al. Elevated hypertension risk for African-origin populations in biracial societies: modeling the Epidemiologic Transition Study. *J Hypertens*. 2015; 33(3):473-81.
3. Howard G, Prineas R, Moy C, Kellum M, Temple E, Graham A, Kellum M, Temple E, Graham A, et al. Racial and geographic differences in awareness, treatment, and control of hypertension: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Stroke*. 2006; 37(5):1171-8.
4. Rayner BL and Spence JD. Hypertension in blacks: insights from Africa. *J Hypertens* 2017;35(2):234-9.
5. Musemwa N, Gadegbeu CA. Hypertension in African Americans. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:129-40.
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barretto Filho JAS, Nogueira AS, et al. for ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
7. Williams B, MacDonald BTM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al., for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008):2059-68.
8. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb D, Sever P, Mackenzie G, et al., for The British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75.
9. Cooper RS, Forrester TE, Plange-Rhule J, Bovet P, Lambert EV, Dugas LR, et al. Elevated hypertension risk for African-origin populations in biracial societies: modeling the Epidemiologic Transition Study. *J Hypertens*. 2015; 33(3):473-81.
10. Macedo C, Aras Junior R, Macedo IS. Características da Hipertensão Arterial Resistente vs. Refratária em uma População de Hipertensos Afrodescendentes. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):31-39.
11. Tu W, Eckert GJ, Hannon TS, Lliu H, Pratt LM, Wagner MA, et al. Racial differences in sensitivity of blood pressure to aldosterone. *Hypertension*. 2014; 63(6):1212-8.
12. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ*. 2006;332(7545):833-6.
13. Wilson TW, Grim CE. Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks today. A hypothesis. *Hypertension*. 1991; 17(Suppl I):1122-8.
14. Weinberger MH. Hypertension in African Americans: the role of sodium chloride and extracellular fluid volume. *Semin Nephrol*. 1996;1116(2):110-6.
15. Weinberger MH. Sodium sensitivity of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(6):935-9.



Medidas Hipertensivas em Escolares: Risco da Obesidade Central e Efeito Protetor da Atividade Física Moderada-Vigorosa

Hypertensive Measures In Schoolchildren: Risk Of Central Obesity And Protective Effect Of Moderate-To-Vigorous Physical Activity

Tatiana Affornali Tozo,^{1,2} Beatriz Oliveira Pereira,¹ Francisco José de Menezes Junior,² Cristianne Morgado Montenegro,¹ Carla Marisa Maia Moreira,³ Neiva Leite,²

Universidade do Minho,¹ Braga - Portugal

Universidade Federal do Paraná,² Curitiba, PR - Brasil

Universidade do Porto,³ Porto - Portugal

Resumo

Fundamento: Aumento da prevalência de hipertensão arterial (HA) em crianças e adolescentes e sua associação com diversas comorbidades.

Objetivo: Verificar a associação de HA, obesidade central e obesidade geral, e nível de atividade física em escolares.

Métodos: Participaram do estudo 336 crianças e adolescentes, de 11 a 17 anos de idade. Aferiram-se estatura, peso corporal, circunferência da cintura (CC) e pressão arterial (PA). Foi calculado o índice de massa corporal escore z (IMC-z). O nível de atividade física foi avaliado pela versão curta do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), conforme a prática em atividades físicas moderadas-vigorosas (AF-mv). Consideraram-se hipertensos os escolares que apresentaram pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) superiores ao percentil 95, de acordo com sexo, faixa etária e estatura, ou $\geq 120 \times 80$ mmHg. Utilizaram-se os testes estatísticos de *t-Student*, Qui-quadrado, Mann-Whitney e modelo de regressão logística binária, considerando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Foram observados que 40,5% dos escolares apresentaram HA, 35,11% excesso de peso (12,5% obesos), 13,39% CC elevada e 40,2% foram considerados insuficientemente ativos em AF-mv. As chances de HA foram relacionadas à CC elevada (OR=6,11; IC95%:2,59 a 14,42) e ao excesso de peso (OR=2,91; IC95%:1,76 a 4,79). Além disso, os adolescentes que praticavam AF-mv apresentaram menor risco de PAD elevada (OR=0,33; IC95%:0,15 a 0,72).

Conclusão: Concluiu-se que a obesidade central, a obesidade geral e o sexo masculino foram os melhores preditores de HA em crianças e adolescentes. A prática de AF-mv demonstrou efeito protetor na PAD elevada em escolares. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):42-49)

Palavras-chave: Criança; Adolescente; Escolares; Atividade física; Circunferência da Cintura; Índice de Massa Corporal; Hipertensão; Pressão Arterial.

Abstract

Background: The proportion of arterial hypertension (AH) has increased in children and adolescents and is associated with several comorbidities.

Objective: To verify the association of arterial hypertension with central and general obesity as well as according to the level of physical activity in schoolchildren.

Methods: 336 children and adolescents aged 11 to 17 participated in the study. Height, body weight, waist circumference (WC) and blood pressure (BP) were measured. The body mass index z-score (BMI-z) was calculated. The level of physical activity was assessed by the short form of the *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) according to the practice of moderate-to-vigorous physical activities (AF-mv). Students with systolic (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP) higher than the 95th percentile according to sex, age and height or $\geq 120/80$ were considered hypertensive. Statistical tests of *t-Student*, *Chi-square*, *Mann-Whitney* and binary logistic regression model were used, considering the significance level of $p < 0.05$.

Correspondência: Tatiana Tozo •

Rua Paulino Siqueira Cortes 1986. CEP 83005-030, São José dos Pinhais, PR - Brasil

E-mail: tatalina@yahoo.com.br

Artigo recebido em 03/12/2018, revisado em 18/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180391>

Results: It was found that 40.5% of the students had AH, 35.11% were overweight (12.5% obese), 13.39% had high WC and 40.2% were considered insufficiently active in AF-mv. The chances of AH were related to high WC (OR = 6.11; 95% CI: 2.59–14.42) and overweight (OR = 2.91; 95% CI: 1.76–4.79). In addition, adolescents who practiced AF-mv had a lower risk of high DBP (OR = 0.33; 95% CI: 0.15–0.72).

Conclusion: Central obesity was the best predictor of AH in children and adolescents, as well as general obesity and males. The practice of AF-mv demonstrated a protective effect on high DBP in schoolchildren. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):42-49)

Keywords: Child; Adolescent; School Children; Physical Activity; Waist Circumference; Body Mass Index; Hypertension; Blood Pressure.

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

Introdução

A frequência de HA aumentou em todas as faixas etárias e em diversos países,¹ atingindo crianças e adolescentes e tende a persistir ao longo do tempo, com a probabilidade elevada de progredir na vida adulta,² principalmente pela crescente prevalência da obesidade,³ que está associada ao aparecimento de diversas comorbidades.⁴

A análise conjunta dos hábitos de vida que podem predispor ao aparecimento de doenças cardiovasculares na idade adulta tem papel importante para prevenção da hipertensão em crianças e adolescentes.⁵ A obesidade apresenta origem multifatorial, envolvendo aspectos do comportamento relacionados a alimentação, atividade física e fatores psicológicos.⁶

Portanto, o diagnóstico precoce da HA em crianças e adolescentes é relevante para se evitar o avanço da doença para a fase adulta, reduzir o risco de problemas cardiovasculares⁷ e recomendar programas terapêuticos para reverter esse processo.⁸ Dessa forma, medidas antropométricas como o índice de massa corporal (IMC) e a CC são indicadores de baixo custo e eficientes para identificar riscos cardiovasculares.⁹ O IMC classificado como excesso de peso demonstra obesidade geral,¹⁰ e a CC aumentada relaciona-se à obesidade central;¹¹ esta última apresenta maior associação ao processo inflamatório em adultos e aparecimento das comorbidades cardiometabólicas.¹²

A mensuração da PA deve ser realizada em três ocasiões diferentes¹³ para confirmar o diagnóstico de HA, mas em estudos epidemiológicos geralmente é realizada em um dia e tem sido utilizado o termo “medidas hipertensivas”.¹⁴ Portanto, em crianças e adolescentes, alguns estudos demonstram maiores associações entre HA, obesidade central¹⁵ e obesidade geral,¹⁶ o que gera controvérsias entre a localização da adiposidade e a PA nesta população.

Além disso, as evidências sobre a prática AF-mv e PA ainda são limitadas, bem como a relação entre medidas antropométricas e AF-mv como protetores de HA em crianças e adolescentes. Dessa forma, é importante identificar o risco de HA na adolescência para a prevenção do avanço dessa condição na vida adulta, o que pode aumentar a eficiência do tratamento. Portanto, este estudo tem como objetivo verificar a associação entre AF-mv e indicadores antropométricos de obesidade com o diagnóstico de HA em crianças e adolescentes.

Métodos

Realizou-se um estudo descritivo transversal quantitativo na cidade de São José dos Pinhais, Paraná (região Sul do Brasil). A amostragem foi constituída por conglomerados, escolhidos por conveniência (cada escola particular dos ensinos fundamental e médio da cidade foi considerada um conglomerado). Das seis instituições convidadas, localizadas na região central, somente duas escolas particulares aceitaram participar do estudo, em que foram convidados todos os escolares dos ensinos fundamental e médio.

No município, foram matriculados aproximadamente 55.289 estudantes nos níveis de ensino fundamental, nas séries finais, e ensino médio no ano de 2018.¹⁷ Estipulou-se a prevalência de 12,5% de crianças e adolescentes hipertensos na região sul do Brasil.¹⁸ Com base na seleção amostral probabilística, obteve o número total de 111 adolescentes para inferência da população estudantil na faixa etária estipulada. Incluiu-se 1,5x de indivíduos referente ao efeito de delineamento, levando-se em consideração o erro amostral de 5%, sendo incluídos mais 30% em virtude de possíveis desistências, resultando em um total de 217 indivíduos entre 11 e 17 anos de idade.

Participaram do estudo 336 crianças e adolescentes voluntários, com idade de 11 a 17 anos, de ambos os sexos (173 meninas e 163 meninos). Foram excluídos do estudo gestantes, indivíduos com limitações que os impedissem de participar de algum procedimento do estudo e aqueles que não tiveram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) assinados. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, PUC – PR, CAAE (71324017.1.0000.0020/2017.)

As medidas antropométricas foram coletadas na escola, de maneira padronizada, seguindo os procedimentos preconizados pelo *Anthropometric Standardization Reference Manual*.¹⁹ A estatura foi aferida por meio de um estadiômetro portátil, com resolução de 0,1 centímetro (cm), e expressa em cm. O peso corporal foi avaliado com uma balança portátil modelo PLENA, com resolução de até 100 gramas e capacidade de 150kg.

Calculou-se o IMC-z,²⁰ por meio do software WHO Anthro Plus®, versão 1.0.4. Classificaram-se como eutróficos os participantes com IMC-z entre ≥ -2 e $< +1$, com sobrepeso entre ≥ 1 e < 2 , e obesos aqueles com ≥ 2 ; de acordo com a faixa etária e o sexo, foram considerados com obesidade geral os adolescentes classificados como sobrepeso e obesidade

(IMC-z ≥ 1). Para a mensuração da CC, foi utilizada uma fita métrica inelástica, no ponto médio entre o último arco superior da crista ilíaca e a face externa da última costela. Consideraram-se com obesidade central os adolescentes com percentil ≥ 75 , de acordo com o sexo e a faixa etária.²¹

A aferição da PAS e da PAD seguiu as recomendações 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,¹³ em sala de aula isolada e ambiente silencioso, utilizando-se aparelhos de pressão automáticos OMRON705-IT.²² Foram realizadas duas mensurações da PAS e da PAD no braço direito do avaliado, por enfermeiras voluntárias, com intervalo de cinco minutos entre elas, por enfermeiras voluntárias. Para a classificação de hipertensão, foram considerados os critérios de idade, sexo e percentil de estatura.¹³ Deste modo, valores abaixo do percentil 90 foram considerados adequados (normotensos), desde que inferiores a 120×80mmHg, crianças com percentis entre 90 e 95 foram enquadradas como pré-hipertensas (limítrofe) e com percentil igual ou superior a 95 foram consideradas hipertensas.

O nível de atividade física foi avaliado pelo IPAQ.²³ As perguntas avaliadas referem-se às atividades físicas praticadas na semana anterior à aplicação do questionário. Classificaram-se os escolares como suficientemente ativos (ativos ou muito ativos) ou insuficientemente ativos (irregularmente ativos A e B ou sedentários).²³

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 24. A normalidade dos dados foi aferida pelo teste Shapiro-Wilk. Para comparação entre sexos, estado nutricional, classificação da CC e AF-mv foram utilizados o teste *t-Student* independente para as variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney para as não paramétricas. Utilizou-se o teste Qui-quadrado para avaliar as proporções entre os escolares considerados adequados, pré-hipertensos e hipertensos, de acordo com valores de PAS e PAD elevados. A análise de *odds ratio* foi usada para indivíduos considerados adequados e hipertensos, a partir das variáveis antropométricas e da AF-mv, por meio de regressão logística binária. Considerou-se o nível de significância de $p < 0,05$ para todas as análises.

Resultados

O excesso de peso foi encontrado em 35,11% dos 336 escolares avaliados, sendo 12,5% classificados como obesos. Foram classificados com obesidade central 13,39% dos escolares, 59,8% como suficientemente ativos em práticas de AF-mv e 52,97% apresentaram PA elevada, sendo 12,5% pré-hipertensos e 40,5% hipertensos. A distribuição da amostra de acordo com o sexo e a faixa etária está apresentada na Tabela 1.

Observou-se que os valores médios de PAS ($p < 0,001$), IMC-z ($p = 0,034$), IMC ($p = 0,001$) e CC ($p < 0,001$) foram maiores em meninos do que em meninas. Por outro lado, as meninas apresentaram valores superiores de PAD ($p = 0,009$). Além disso, meninos participaram por mais tempo de atividades físicas leves a vigorosas do que meninas ($p = 0,007$; $p = 0,009$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição da amostra por sexo e faixa etária

Faixa etária (anos)	Sexo masculino (n)	Sexo feminino (n)
12	33	29
13	38	29
14	34	36
15	23	36
16	21	29
17	14	15

Na amostra total, identificou-se que os indivíduos com obesidade geral apresentaram maiores valores de PAS ($p < 0,001$) e estatura-z ($p = 0,005$) do que eutróficos (Tabela 3). De acordo com o sexo, observou-se que tanto meninos quanto meninas com obesidade geral apresentaram maiores valores de PAS ($p = 0,003$; $p = 0,001$) e CC ($p < 0,001$; $p < 0,001$), entretanto somente as meninas apresentaram maiores valores de estatura-z e maior participação em atividades leves e vigorosas em comparação às eutróficas ($p < 0,05$).

No grupo com obesidade central, as meninas apresentaram maiores valores de PAS ($p = 0,026$), peso corporal ($p < 0,001$), estatura ($p = 0,038$) e IMC-z ($p < 0,001$) em comparação ao grupo considerado adequado. Em relação aos meninos, o grupo com obesidade central apresentou maiores valores de PAS ($p = 0,002$), PAD ($p = 0,003$), IMC ($p < 0,001$) e IMC-z ($p < 0,001$) em comparação ao grupo adequado (Tabela 4). Entretanto, não foram identificadas diferenças para a prática de atividade física.

As medidas antropométricas e de PA também foram avaliadas de acordo com a AF-mv (Tabela 5). Na amostra total, os indivíduos ativos apresentaram maiores valores de peso corporal ($p = 0,002$), IMC-z ($p = 0,016$), estatura-z ($p = 0,001$), além da PAD mais baixa ($p = 0,046$) em relação aos classificados como insuficientemente ativos. Em relação às meninas consideradas suficientemente ativas, foram identificados maiores valores para IMC ($p = 0,005$), estatura ($p = 0,048$), CC ($p = 0,015$), IMC-z ($p = 0,005$) e estatura-z ($p = 0,016$) em relação às insuficientemente ativas. Os meninos suficientemente ativos possuíam estatura-z maior ($p = 0,025$) em relação aos insuficientemente ativos.

Analisando-se os parâmetros antropométricos CC, IMC-z e AF-mv com a PA (Tabela 6), os meninos apresentaram maior proporção de pré-hipertensão e hipertensão arterial ($p = 0,033$). Os indivíduos considerados ativos apresentaram maior proporção de pré-hipertensão diastólica, e os sedentários apresentaram maior proporção de HA ($p = 0,015$). Constatou-se que os adolescentes com obesidade central e aqueles com excesso de peso apresentaram maior proporção de pré-hipertensão e hipertensão e PAS elevada ($p < 0,001$).

Segundo a análise de risco de chance (Tabela 7), não houve diferença entre os sexos para HA (OR=1,40; IC 0,88 a 2,22), PAS (OR=1,35; IC 0,85 a 2,14) e PAD (OR=0,84; IC 0,40 a 1,77) elevadas. Por outro lado, de acordo com os indicadores de adiposidade, os indivíduos com obesidade central apresentaram 6,11 (IC 2,59 a 14,42) vezes mais chances de ter HA em relação àqueles com CC adequadas, e os indivíduos com obesidade geral apresentaram 2,91 (IC=1,77=4,79) vezes mais em relação aos que apresentaram IMC-escore z adequado. Além disso, foi observado que os

Tabela 2 – Características da amostra

	Total (n=336)	Sexo feminino (n=173)	Sexo masculino (n=163)	p
Idade (anos)#	14,50 [13,35 a 15,88]	14,74 [13,52 a 15,99]	14,35 [13,16 a 15,54]	0,103
Peso corporal (kg)#	56,25 [47,90 a 64,60]	54,70 [46,90 a 62,00]	58,90 [49,35 a 70,50]	0,001
Estatura (cm)	1,62 [0,10]	1,59 [0,07]	1,66 [0,10]	<0,001
Estatura-z#	0,49 [0,29 a 0,78]	0,44 [0,26 a 0,71]	0,57 [0,34 a 0,82]	0,003
CC (cm)#	68,00 [62,50 a 74,00]	65,00 [60,00 a 70,00]	71,00 [65,50 a 78,00]	<0,001
IMC (kg/m ²)#	21,29 [19,00 a 24,09]	21,55 [19,17 a 24,01]	20,79 [18,87 a 24,80]	1,000
IMC-z	0,51 [1,22]	0,37 [1,16]	0,65 [1,27]	0,034
PAS (mmHg)#	124,00 [113,50 a 132,50]	120,00 [111,00 a 131,00]	127,00 [118,00 a 135,25]	<0,001
PAD (mmHg)#	69,50 [63,38 a 75,00]	70,00 [65,00 a 76,50]	68,00 [61,75 a 74,00]	0,009
AF-L (min/dia)#	19,29 [2,50 a 42,86]	14,29 [0,00 a 38,57]	25,71 [8,57 a 48,21]	0,007
AF-Mod (min/dia)#	17,14 [6,43 a 34,64]	12,86 [6,43 a 34,29]	17,14 [6,79 a 37,14]	0,282
AF-Vig (min/dia)#	7,14 [0,00 a 17,14]	5,71 [0,00 a 14,29]	8,57 [0,00 a 25,71]	0,009

DP: desvio padrão; #não paramétricas; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; IMC-z: IMC-escore Z; AF-L: atividade física leve; AF-Mod: atividade física moderada; AF-Vig: atividade física vigorosa.

adolescentes suficientemente ativos apresentaram redução de aproximadamente 1/3 do risco de PAD elevada (OR=0,33; IC95%: 0,15 a 0,72).

Discussão

Os principais resultados revelaram maior risco para HA em escolares com obesidade abdominal (OR=6,11) e obesidade geral (OR=2,91). Além disso, adolescentes que praticam AF-mv apresentaram redução de 33% do risco de PAD elevada. A literatura atual tem sido consistente em demonstrar que o IMC-z e a CC estão fortemente associados com HA na infância e na adolescência.⁹ Em acréscimo, os achados deste estudo exibem relevante fator protetivo da prática de AF-mv para a HA na adolescência, aspecto que foi pouco explorado em estudos populacionais.

De acordo com todo o exposto, as medidas antropométricas representam significativos preditores de HA, que se justificam como alternativa simples, rápida, de fácil interpretação e de bom custo-efetividade.^{24,25} Vários relatos demonstram associação entre PA, IMC e CC, sugerindo a obesidade como forte fator de risco para o desenvolvimento de HA na vida adulta.^{9,16} A distribuição excessiva de gordura visceral é acompanhada por alterações de vários marcadores inflamatórios e endoteliais²⁶ que estimulam o aumento de eventos de resistência à insulina, a disfunção endotelial e a elevação da retenção de líquido, que podem promover variações nos níveis de PA e crescimento do risco cardiovascular.²⁷

Identificou-se que 40,5% dos adolescentes apresentaram HA, sendo metade dos escolares com excesso de peso e 2/3 com CC elevada foram diagnosticados como HA em maior proporção em relação a adolescentes com medidas adequadas. Em estudo de representatividade nacional e regional que avaliou 73.399 estudantes com idades entre 12 e 17 anos da região Sul do Brasil, estimou-se que a prevalência de HA foi de 12,5% e de pré-hipertensão foi de

17%, o excesso de peso variou entre 29,8%¹ e 35,5%²⁸ dos adolescentes sul-brasileiros. Sugere-se que, além dos fatores genéticos e ambientais, a obesidade e a HA podem estar relacionadas às disfunções metabólicas.²⁷ Com relação às diferenças entre sexos, foram identificadas prevalência de HA e PAS similares entre meninos e meninas, entretanto, as meninas apresentaram maiores médias de PAD. Resultados semelhantes foram encontrados na literatura.⁹ Uma possível explicação deve-se ao fato de que as meninas praticam menos atividades físicas por dia em relação aos meninos, o que demonstrou efeito protetivo para PAD elevada.

Além disso, observou-se que meninas com excesso de peso praticam maior tempo de atividades físicas, bem como adolescentes considerados ativos apresentaram maiores médias de indicadores antropométricos. Este dado pode refletir a participação em atividades físicas como uma estratégia para reduzir o peso corporal.¹⁴

Identificou-se que altos valores de CC e IMC-z foram associados ao maior risco de HA, entretanto, os considerados suficientemente ativos apresentaram redução de 1/3 do risco de PAD elevada, o que sugere que AF-mv pode interferir nos níveis pressóricos, além de reduzir o risco metabólico.²⁹ Entretanto, outro estudo³⁰ demonstrou que somente o sobrepeso e a obesidade associaram-se diretamente com HA, mas não a prática de AF-mv.³¹ Grande parte dos adolescentes foram considerados suficientemente ativos, o que pode estar relacionado ao nível socioeconômico, com a oferta de atividades físicas fora dos períodos escolares.³²

O processo de urbanização, os avanços tecnológicos da sociedade moderna e o aumento da violência estão associados com a mudança no comportamento de crianças e adolescentes.³³ O aumento do tempo em atividades sedentárias e a menor prática AF-mv favorecem o ganho de peso e as doenças associadas à obesidade, entre elas, a HA.¹ Recomenda-se a prática de no mínimo de 300 minutos de AF-mv por semana para fornecer benefícios adicionais de saúde.³⁴

Tabela 3 – Variáveis antropométricas e pressão arterial de acordo com a classificação do IMC-escore z (IMC-z)

	EUTRÓFICO					EXCESSO DE PESO				
	Total (n=218)	Sexo feminino (n=119)	Sexo masculino (n=99)	Total (n=118)	Sexo feminino (n=54)	Sexo masculino (n=64)	pt	p ♀	p ♂	
Idade (anos)#	14,66 [13,41 a 15,90]	14,80 [13,68 a 16,01]	14,49 [13,16 a 15,48]	14,25 [13,14 a 15,83]	14,62 [13,14 a 15,86]	14,07 [13,21 a 15,61]	0,232	0,356	0,573	
Peso corporal (kg)#	51,60 [43,92 a 57,77]	51,10 [43,30 a 55,90]	52,20 [45,65 a 59,15]	67,45 [61,12 a 78,62]	64,00 [59,70 a 71,15]	74,10 [64,75 a 83,15]	<0,001	<0,001	<0,001	
Estatura (cm)	1,61 [0,10]	1,58 [0,08]	1,65 [0,11]	1,63 [0,09]	1,60 [0,06]	1,66 [0,10]	0,062	0,230	0,380	
Estatura-z#	0,43 [0,27 a 0,73]	0,41 [0,23 a 0,64]	0,54 [0,32 a 0,79]	0,57 [0,35 a 0,83]	0,52 [0,35 a 0,74]	0,71 [0,42 a 0,87]	0,005	0,027	0,083	
CC (cm)#	64,50 [60,00 a 69,00]	61,00 [58,00 a 66,00]	66,50 [63,75 a 70,20]	76,50 [72,00 a 86,00]	72,50 [67,25 a 76,50]	83,00 [75,25 a 91,12]	<0,001	<0,001	<0,001	
IMC (kg/m²)#	19,54 [18,07 a 21,26]	19,69 [18,18 a 21,65]	19,33 [17,81 a 20,49]	25,34 [23,88 a 27,91]	24,93 [24,08 a 27,08]	26,04 [23,64 a 29,03]	<0,001	<0,001	<0,001	
IMC-z	-0,18 [0,85]	-0,19 [0,90]	-0,17 [0,78]	1,78 [0,64]	1,60 [0,56]	1,93 [0,68]	<0,001	<0,001	<0,001	
PAS (mmHg)#	121,00 [111,50 a 130,50]	117,00 [108,50 a 129,00]	124,00 [116,50 a 132,00]	129,00 [120,00 a 136,50]	124,00 [116,62 a 136,25]	130,25 [122,38 a 138,75]	<0,001	0,001	0,003	
PAD (mmHg)#	68,50 [62,50 a 74,00]	70,00 [64,50 a 75,25]	67,50 [61,25 a 73,25]	70,00 [64,50 a 76,50]	70,50 [66,12 a 77,88]	69,50 [62,38 a 74,62]	0,075	0,255	0,096	
AF-L (min/dia)#	17,14 [0,00 a 42,32]	11,43 [0,00 a 36,43]	25,71 [8,57 a 51,43]	24,29 [6,96 a 51,43]	24,29 [1,43 a 64,29]	23,57 [8,57 a 43,39]	0,090	0,042	0,910	
AF-Mod (min/dia)#	14,29 [6,43 a 34,29]	12,86 [6,07 a 31,07]	17,14 [6,79 a 37,14]	17,14 [8,57 a 35,36]	13,57 [8,57 a 35,36]	19,29 [8,04 a 35,36]	0,532	0,768	0,734	
AF-Vig (min/dia)#	5,71 [0,00 a 17,14]	4,29 [0,00 a 13,57]	8,57 [0,00 a 29,29]	8,57 [2,14 a 17,14]	8,57 [3,21 a 17,14]	10,71 [1,39 a 17,14]	0,120	0,010	0,603	

DP = desvio padrão; #não paramétricas; t: Total vs Total; ♀: meninas versus meninas; ♂: meninos versus meninos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; AF-L: atividade física leve; AF-Mod: atividade física moderada; AF-Vig: atividade física vigorosa.

Tabela 4 – Variáveis antropométricas e pressão arterial de acordo com a classificação da circunferência da cintura (CC)

	ADEQUADO					OBESIDADE CENTRAL				
	Total (n=291)	Sexo feminino (n=163)	Sexo masculino (n=128)	Total (n=45)	Sexo feminino (n=10)	Sexo masculino (n=35)	pt	p ♀	p ♂	
Idade (anos)#	14,64 [13,39 a 15,94]	14,74 [13,64 a 16,01]	14,49 [13,23 a 15,63]	13,81 [12,99 a 15,52]	13,50 [12,95 a 15,48]	13,94 [13,02 a 15,31]	0,065	0,170	0,326	
Peso corporal (kg)#	54,50 [46,80 a 61,35]	53,80 [46,45 a 60,80]	55,20 [47,58 a 61,62]	78,40 [68,90 a 89,30]	81,75 [70,65 a 89,38]	78,40 [68,80 a 88,20]	<0,001	<0,001	<0,001	
Estatura (cm)	1,62 [0,10]	1,59 [0,07]	1,65 [0,11]	1,66 [0,08]	1,64 [0,03]	1,67 [0,09]	0,005	0,038	0,543	
Estatura-z#	0,45 [0,28 a 0,74]	0,43 [0,24 a 0,68]	0,55 [0,32 a 0,80]	0,74 [0,49 a 0,89]	0,77 [0,61 a 0,90]	0,73 [0,46 a 0,89]	<0,001	0,005	0,064	
CC (cm)#	66,00 [61,00 a 71,50]	64,00 [59,00 a 69,50]	69,50 [64,50 a 72,50]	88,50 [84,00 a 95,00]	81,00 [79,00 a 88,50]	90,00 [86,00 a 97,25]	<0,001	<0,001	<0,001	
IMC (kg/m²)#	20,56 [18,54 a 22,77]	21,40 [19,13 a 23,38]	20,11 [18,37 a 21,60]	28,67 [26,40 a 31,40]	29,80 [26,30 a 33,16]	28,67 [26,66 a 30,23]	<0,001	<0,001	<0,001	
IMC-z	0,22 [1,02]	0,25 [1,07]	0,17 [0,95]	2,39 [0,52]	2,35 [0,53]	2,40 [0,53]	<0,001	<0,001	<0,001	
PAS (mmHg)#	122,50 [112,75 a 131,00]	119,00 [111,00 a 129,75]	124,25 [117,50 a 132,88]	132,00 [127,00 a 139,50]	136,25 [129,00 a 138,25]	131,00 [126,75 a 141,75]	<0,001	0,026	0,002	
PAD (mmHg)#	68,50 [62,50 a 74,50]	70,00 [65,00 a 75,75]	67,00 [61,00 a 73,50]	73,00 [68,00 a 78,00]	76,50 [68,88 a 84,38]	72,50 [68,25 a 74,75]	0,009	0,101	0,003	
AF-Jeve (min/dia)#	19,29 [0,00 a 42,86]	14,29 [0,00 a 38,57]	25,71 [8,57 a 46,61]	21,43 [5,71 a 51,43]	23,57 [9,29 a 57,86]	21,43 [5,00 a 47,14]	0,609	0,432	0,527	
AF-moderada (min/dia)#	14,29 [6,43 a 35,00]	12,86 [6,43 a 33,21]	17,14 [6,43 a 36,43]	17,14 [8,57 a 34,29]	19,29 [6,96 a 33,75]	17,14 [9,64 a 34,29]	0,377	0,779	0,619	
AF-vigorosa (min/dia)#	6,43 [0,00 a 17,14]	5,71 [0,00 a 14,29]	8,57 [0,00 a 26,43]	10,71 [2,86 a 17,14]	6,43 [0,71 a 11,79]	12,86 [3,57 a 22,14]	0,271	0,928	0,607	

#não paramétricas; t: total versus total; ♀: meninas versus meninas; ♂: meninos versus meninos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; IMC-z = IMC-escore z.

Tabela 5 – Variáveis antropométricas e pressão arterial de acordo com a classificação de nível de atividade física, por sexo

	SUFICIENTEMENTE ATIVO					INSUFICIENTEMENTE ATIVO				
	Total (n=201)	Sexo feminino (n=93)	Sexo masculino (n=108)	Total (n=135)	Sexo feminino (n=80)	Sexo masculino (n=55)	pt	p ♀	p ♂	
Idade (anos)#	14,39[13,17-15,96]	14,48[13,28-15,99]	14,27[13,08-15,88]	14,64[13,56-15,80]	14,84[13,94-15,95]	14,45[13,38-15,10]	0,504	0,442	0,854	
Peso corporal (kg)#	58,10[50,50-66,80]	57,40[50,70-63,40]	59,15[50,40-72,30]	53,70[43,90-62,05]	51,60[43,08-60,83]	58,50[48,45-66,65]	0,002	0,005	0,300	
Estatura (cm)	1,63[1,60]	1,60[1,57]	1,67[1,61]	1,60[1,59]	1,58[1,58]	1,64[1,61]	0,002	0,048	0,114	
Estatura-z#	0,56[0,34-0,80]	0,48[0,34-0,73]	0,68[0,35-0,84]	0,41[0,23-0,70]	0,38[0,22-0,62]	0,48[0,27-0,71]	0,001	0,016	0,025	
CC (cm)#	69,50[64,00-75,00]	67,00[61,00-72,00]	71,25[66,38-79,25]	65,00[61,00-72,00]	63,00[59,00-67,00]	70,00[64,00-75,50]	0,001	0,015	0,226	
IMC (kg/m²)#	21,58[19,40-24,50]	22,27[19,69-24,26]	20,98[19,17-24,80]	20,35[18,23-23,56]	20,10[18,25-23,34]	20,39[18,29-24,62]	0,020	0,009	0,530	
IMC _z	0,64[1,11]	0,59[1,01]	0,67[1,19]	0,31[1,34]	0,11[1,26]	0,61[1,41]	0,016	0,005	0,748	
PAS (mmHg)#	124,50[115,50-132,50]	120,50[112,50-131,00]	129,00[119,12-136,62]	123,00[111,50-130,75]	117,50[108,50-130,62]	124,00[118,00-130,75]	0,067	0,365	0,205	
PAD (mmHg)#	69,00[62,50-74,00]	70,50[64,50-75,00]	67,75[61,38-73,00]	70,00[64,50-77,75]	70,00[65,00-77,62]	70,00[62,50-77,75]	0,046	0,599	0,063	
AF-L (min/dia)#	34,29[12,86-64,29]	34,29[14,29-64,29]	34,29[12,86-64,29]	8,57[0,00-17,14]	0,00[0,00-12,86]	12,86[2,86-25,71]	<0,001	<0,001	<0,001	
AF-Mod (min/dia)#	25,71[12,86-60,00]	25,71[12,86-60,00]	25,71[12,86-53,57]	8,57[0,00-12,93]	8,57[0,00-12,86]	8,57[0,71-17,14]	<0,001	<0,001	<0,001	
AF-Vig (min/dia)#	14,29[5,71-32,14]	12,86[5,71-25,71]	15,71[8,04-39,64]	0,00[0,00-5,71]	0,00[0,00-4,64]	1,86[0,00-5,71]	<0,001	<0,001	<0,001	

#não paramétricas; t: total versus total; ♀: meninas versus meninas; ♂: meninos versus meninos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; IMC-z: IMC-escore Z; AF-L: atividade física leve; AF-Mod: atividade física moderada; AF-Vig: atividade física vigorosa.

Tabela 6 – Distribuição percentual de pressão arterial de acordo com valores antropométricos e nível de atividade física

	PRESSÃO ARTERIAL			PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA			PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA		
	Adequado (n=158)	Pré (n=42)	Hipertensão (n=136)	Adequado (n=164)	Pré (n=40)	Hipertensão (n=132)	Adequado (n=287)	Pré (n=18)	Hipertensão (n=31)
Sexo (%)									
Feminino	91 (52,6%)	15 (8,7%)	67 (38,7%)	93 (53,8%)	15 (8,7%)	65 (37,6%)	145 (83,8%)	11 (6,4%)	17 (9,8%)
Masculino	67 (41,1%)	27 (16,6%)	69 (42,3%)	71 (43,6%)	25 (15,3%)	67 (41,1%)	142 (87,4%)	7 (4,3%)	14 (8,6%)
AF-mv (%)									
Suf. ativo	91 (45,3%)	27 (13,4%)	83 (41,3%)	93 (46,3%)	27 (13,4%)	81 (40,3%)	179 (89,1%)	11 (5,5%)	11 (5,5%)
Insuf. ativo	67 (49,6%)	15 (11,1%)	53 (39,3%)	71 (52,6%)	13 (9,6%)	51 (37,8%)	108 (80,0%)	7 (5,2%)	20 (14,8%)
Adequado	151 (51,9%)	34 (11,7%)	106 (36,4%)	155 (53,3%)	32 (11,0%)	104 (35,7%)	252 (86,6%)	16 (5,5%)	23 (7,9%)
Obes. central	7 (15,6%)	8 (17,8%)	30 (66,7%)	9 (20,0%)	8 (17,8%)	28 (62,2%)	35 (77,8%)	2 (4,4%)	8 (17,8%)
Eutrofia	121 (55,5%)	25 (11,5%)	72 (33,0%)	125 (57,3%)	22 (10,1%)	71 (32,6%)	190 (87,2%)	13 (6,0%)	15 (6,9%)
IMC-z (%)									
Excesso de peso	37 (31,4%)	17 (14,4%)	64 (54,2%)	39 (33,1%)	18 (15,3%)	61 (51,7%)	97 (82,2%)	5 (4,2%)	16 (13,6%)

AF-mv: atividade física moderada-vigorosa; Insuf.: insuficientemente; Suf.: suficientemente; Obes.: obesidade; CC: circunferência da cintura; IMC-z: índice de massa corporal escore z.

Tabela 7 – Odds ratios (OR) para o risco de pressão arterial elevada entre as variáveis antropométricas e o nível de atividade física

	HA OR (IC95%)	PAS elevada OR (IC95%)	PAD elevada OR (IC95%)
Sexo masculino	1,40 (0,88 a 2,22)	1,35 (0,85 a 2,14)	0,84 (0,40 a 1,77)
AF-mv (suficientemente ativo)	1,15 (0,72 a 1,84)	1,21 (0,76 a 1,93)	0,33 (0,15 a 0,72)
CC (obesidade central)	6,11 (2,59 a 14,42)	4,64 (2,10 a 10,23)	2,50 (1,04 a 6,03)
IMC-z (Obesidade geral)	2,91 (1,76 a 4,79)	2,75 (1,68 a 4,52)	2,09 (0,99 a 4,40)

AF-mv: atividade física moderada-vigorosa; CC: circunferência da cintura; IMC-z: índice de massa corporal escore z; há: hipertensão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IC: intervalo de confiança; valores de p com nível de significância $p < 0,005$.

Neste sentido, o aspecto de relevância encontrado neste estudo refere-se à associação entre valores mais baixos de PAD em adolescentes que praticam AF-mv, sugerindo que essa prática possa interferir nos níveis pressóricos na população infantojuvenil.³⁰ Estudo recente mostrou que adolescentes com melhores aptidões musculares exibiram menores níveis de PAD.³⁵ Por todos os motivos expostos, conclui-se que intervenções que estimulem a transição da inatividade física para um estágio de ação promovem impactos imediatos para o aumento da prática da atividade física em escolares,³⁶ o que pode ser considerado fator de proteção para HA.

Portanto, a eficácia em detectar precocemente fatores de risco pode contribuir para prevenção de doenças cardiovasculares na vida adulta, apesar de mudanças de hábitos e atitudes representarem tarefas complexas e muitas vezes de resultados insatisfatórios. Entretanto, políticas de saúde direcionadas para escolares, assim como investimentos sociais para melhoria da prática de AF-mv, poderão no futuro determinar mudanças significativas da população. Neste sentido, é de grande importância que profissionais da educação e da saúde promovam o controle e a prevenção da HA, assim como de outros fatores de risco associados a doenças cardiovasculares.

Este estudo apresenta algumas limitações como o pequeno número da amostra e a quantidade de vezes que a PA foi aferida (deve ser realizada em pelo menos três ocasiões distintas para melhor diagnosticar os escolares hipertensos). Outra limitação é o uso de questionário recordatório para avaliar o nível de atividade física, porém o IPAQ apresenta excelente associação com AF-mv.²³ Também não foram verificadas as variáveis socioeconômicas, maturação sexual, ingestão de sal da dieta e antecedentes familiares para HA. Entretanto, vale ressaltar que o ponto forte foi associar a HA ao diagnóstico de obesidade central e obesidade geral, bem como destacar a importância da prática de AF-mv como fator de proteção às alterações na PA em crianças e adolescentes. Tais avaliações são importantes como forma preventiva em saúde pública, pois muitas crianças e adolescentes não apresentam a oportunidade de terem a PA avaliada na escola.

Conclusões

Neste estudo, observou-se que metade dos escolares avaliados apresentaram HA e 1/3 obesidade geral. Além disso, as medidas antropométricas de CC e IMC-z foram significativamente relacionadas ao maior risco de HA, e a prática de atividades físicas aparece como fator preventivo de PAD elevada em crianças e adolescentes. Desta forma, sugere-se a implantação de programas que estimulem o estilo de vida saudável no ambiente escolar, para contribuir com a redução dos indicadores de obesidade central e obesidade

geral, bem como prevenir contra HA ao aumentar a prática de AF-mv na população infantojuvenil.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo Centro de Investigação em Estudos da Criança (CIEC), pelo Projeto Estratégico UID/CED/00317/2013, por meio dos Fundos Nacionais da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), cofinanciado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) por meio do COMPETE 2020 – Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI) com a referência POCI-01-0145-FEDER-007562.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tozo TA, Pereira BO, Moreira CMM, Leite N; Obtenção de dados: Tozo T; Análise e interpretação dos dados: Tozo T, Pereira BO, Menezes Junior FJ, Montenegro CM, Moreira CMM, Leite N; Análise estatística: Menezes Junior FJ; Obtenção de financiamento: Pereira BO, Moreira CMM, Leite N; Redação do manuscrito: Tozo T, Pereira BO, Menezes Junior FJ, Montenegro CM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira BO, Leite N.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Centro de Investigação em Estudos da Criança (CIEC), pelo Projeto Estratégico UID/CED/00317/2013, por meio dos Fundos Nacionais da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), cofinanciado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) por meio do COMPETE 2020 – Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI) com a referência POCI-01-0145-FEDER-007562.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Tatiana Affornali Tozo Universidade do Minho em regime de Cotutela com a Universidade Federal do Paraná.

Referências

1. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MC, Abreu GA, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1):1s-12s.
2. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):88-95.
3. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
4. Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr Obes*. 2016;11(5):321-5.
5. Soares R, Tosta LS, Cavalcante LR, Zarife AS, Brito LL, Fraga-Maia H. Cardiovascular risk factors associated with hypertension in children and adolescent students. *J Phys Res*. 2018;8(4):478-88.
6. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med*. 2018;12(6):658-66.
7. Chen W, Srinivasan SR, Ruan L, Mei H, Berenson GS. Adult hypertension is associated with blood pressure variability in childhood in blacks and whites: the bogalusa heart study. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):77-82.
8. Kelly RK, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. *Adolesc Health Med Ther*. 2015 Oct 21;6:171-87.
9. Manios Y, Karatzi K, Protogerou AD, Moschonis G, Tsirimiagou C, Androustos O, et al. Prevalence of childhood hypertension and hypertension phenotypes by weight status and waist circumference: the Healthy Growth Study. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):1147-55.
10. Ferreira F, Mota JA, Duarte J. Prevalence of overweight and obesity in school adolescents of Castelo Branco district, Portugal: a study based in body mass index, waist circumference and percentage of body fat. *Rev Port Saúde Pública*. 2012;30(1):47-54.
11. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1-10.
12. Kuschner MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(Suppl 1):1s-13s.
13. Malachias M, Souza W, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl 3):1-83.
14. Leite N, Moser DC, Góes SM, Fabricio C, Milano GE, Stefanello JMF. High blood pressure and overweight in students from public schools of Curitiba (Paraná State, Brazil). *Fisioter Mov*. 2009;22(4):477-87.
15. Beck CC, Lopes AS, Pitanga FJG. Anthropometric Indicators as Predictors of High Blood Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):126-33.
16. Moser DC, Giuliano Ide C, Titski AC, Gaya AR, Coelho-e-Silva MJ, Leite N. Anthropometric measures and blood pressure in school children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(3):243-9.
17. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. Município de São Miguel do Iguaçu Fevereiro 2019. Curitiba: IPARDES; 2019.
18. Bloch KV, Cardoso MA, Sichieri R. Study of cardiovascular risk factors in adolescents (ERICA): results and potentiality. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(Suppl 1):16-8.
19. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988. 177 p.
20. de Onis M. WHO Child Growth Standards. *Rev Chil Pediatr*. 2009;80(4):379-80.
21. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44.
22. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. *Blood Press Monit*. 2006;11(4):229-34.
23. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física (Ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2012;6(2):5-18.
24. Lo K, Wong M, Khalechelam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(12):1258-75.
25. Rodrigues S, Baldo M, Mill JG. Association of waist-stature ratio with hypertension and metabolic syndrome: population-based study. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):186-91.
26. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15.
27. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Aug;122:1-7.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Municipal da Saúde. Centro de Epidemiologia. Coordenação de Vigilância Nutricional. SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Escolar. Brasília; 2017.
29. Tarp J, Child A, White T, Westgate K, Bugge A, Grontved A, et al. Physical activity intensity, bout-duration, and cardiometabolic risk markers in children and adolescents. *Int J Obes*. 2018;42(9):1639-50.
30. Sadoh WE, Sadoh AE, Onyiriuka AN. Physical activity, body mass index and blood pressure in primary school pupils attending private schools. *Afr Health Sci*. 2016;16(4):947-53.
31. Corrêa-Neto VG, Sperandei S, Silva LAI, Maranhão-Neto GA, Palma A. Arterial hypertension among adolescents in Rio de Janeiro: prevalence and association with physical activity and obesity. *Cien Saúde Colet*. 2014;19(6):1699-708.
32. Kort-Butler LA, Hagewen KJ. School-based extracurricular activity involvement and adolescent self-esteem: a growth-curve analysis. *J Youth Adolesc*. 2011;40(5):568-81.
33. Craemer M, Decker E, Bourdeaudhuij I, Vereecken C, Deforche B, Manios Y, et al. Correlates of energy balance-related behaviours in preschool children: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(Suppl 1):13-28.
34. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: WHO; 2010.
35. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Lopes L, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, et al. Changes in muscular fitness and its association with blood pressure in adolescents. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):1101-9.
36. Cureau FV, Silva TLN, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DR, Carvalho KMB, et al. ERICA: leisure-time physical inactivity in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública*. 2016;50(Suppl 1):1s-11s.



A Atividade Física no Presente Pode Ser a Receita para Evitar os Males da Obesidade e Hipertensão no Futuro

Physical Activity in the Present Can Be the Recipe to Avoid the Ills of Obesity and Hypertension in the Future

Roberto Jorge da Silva Franco ^{ORCID}

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Câmpus de Botucatu Faculdade de Medicina, Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Medidas Hipertensivas em Escolares: Risco da Obesidade Central e Efeito Protetor da Atividade Física Moderada-Vigorosa*

A hipertensão arterial é uma das causas mais importantes de morte prematura no mundo. Quase um bilhão de pessoas são afetadas e estima-se que até 2025, 1,5 bilhão de adultos terão HA.¹ Felizmente, a HA é um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares com raízes na infância, tornando evitáveis tanto o desenvolvimento da doença quanto o óbito.

Atualmente, a prevalência de HA em crianças e adolescentes tornou-se um importante problema de saúde pública.² Um exemplo de como esse cenário se agravou é a comparação de um estudo feito pelo nosso grupo³ com duas coortes sucessivas (1975–1976) de estudantes de 16 a 25 anos de idade da cidade de Botucatu, estado de São Paulo, em que encontraram uma prevalência de HA de 5,0% e 6,2%, respectivamente, além de outro estudo mais recente. Com quase 40 anos de atraso, o estudo brasileiro sobre riscos cardiovasculares em adolescentes (ERICA),⁴ um estudo escolar nacional que contou com 73.999 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos, encontrou uma prevalência de HA de 9,6%. Os adolescentes obesos apresentaram maior prevalência de hipertensão — 28,4% — que os adolescentes com excesso de peso, com 15,4%, e os eutróficos, com 6,3%. A fração de HA atribuível à obesidade foi de 17,8%.

Muitas razões podem explicar a crescente prevalência de HA em jovens. A obesidade é a principal, seguida pelo consumo de sal e açúcar, ambientes estressantes, baixo nível de atividade física e estilo de vida sedentário. No Brasil, um estudo transversal sobre consumo de alimentos⁵ em amostra representativa da população com 10 anos ou mais de idade observou que o maior consumo de alimentos ultraprocessados estava associado a maior teor de gorduras em geral, gordura saturada, gordura trans e açúcares livres.

As evidências da proteção contra o desenvolvimento de HA e doenças cardiovasculares e mortalidade por todas

as causas por parte da atividade física regular tornaram-se incontestáveis.⁶ A maioria das pessoas em todas as sociedades industrializadas está se tornando menos ativa fisicamente em suas vidas diárias, passando cada vez mais tempo fazendo atividades sedentárias. O aumento da atividade física e níveis mais elevados de capacidade de exercício não só reduzirão o risco de desfechos cardiovasculares e diabetes, como também impedirão o desenvolvimento de hipertensão.⁷ A incidência de HA mostrou-se reduzida em 28% entre homens e 35% entre mulheres em atividade física, como corrida ou natação, em um seguimento prospectivo de 11 anos, com mais de 12.000 finlandeses.⁸ Em estudo prospectivo longitudinal,⁹ avaliamos a associação entre o nível de atividade física e mortalidade em 200 pacientes hipertensos e diabéticos em 2012 e reavaliados em 2018. Durante 6 anos de seguimento, 80% dos pacientes ativos sobreviveram em comparação aos sedentários. Além disso, observou-se o benefício da atividade física em pessoas irregularmente ativas, com 65% de chances de sobreviver em comparação com pacientes que não mantêm essa prática saudável.

O artigo “Medidas Hipertensivas em Escolares: Risco da Obesidade Central e Efeito Protetor da Atividade Física Moderada-Vigorosa”,¹⁰ publicado nesta revista, tem como objetivo verificar a associação de HA, obesidade central e geral e o nível de atividade física em crianças em idade escolar e adolescentes. O estudo envolveu 336 crianças e adolescentes, com idades entre 11 e 17 anos. Foram medidos a altura, peso, circunferência abdominal (CA) e pressão arterial (PA). Calculou-se o escore Z do índice de massa corporal (IMC-z). O nível de atividade física foi avaliado pela versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire* — IPAQ), de acordo com a prática de atividades físicas moderadas a vigorosas (AF-mv). Crianças com PA sistólica (PAS) ou PA diastólica (PAD) acima do percentil 95, de acordo com sexo, idade e altura ou acima de 120/80 mmHg, foram consideradas hipertensas. A análise estatística foi avaliada pelo teste t de Student, qui-quadrado, Mann-Whitney e modelo de regressão logística binária, onde $p < 0,05$ foi o nível de significância. Encontrou-se HA em 40,5% dessa população, sobrepeso em 31,1% e obesidade em 12,5%, sendo 13,4% com maior CA. Crianças insuficientemente ativas em AF-mv representavam 40,2%. A HA esteve associada a maior CC (OR=6,1; IC 95%: 2,6 a 14,4) e sobrepeso (OR=2,9; CI 95%: 1,8 a 4,5). Além disso, as crianças com prática de AF-mv apresentaram menor risco de PAD elevada (OR=0,33; IC 95%: 0,15 a 0,72), redução de risco em 33%. Em conclusão, obesidade central, obesidade em geral e sexo masculino foram melhores preditores de HA. A

Palavras-chave

Hipertensão; Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Adolescentes; Adulto; Obesidade; Atividade Física; Sedentarismo.

Correspondência: Roberto Jorge da Silva Franco •
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Câmpus de Botucatu
Faculdade de Medicina – Av. Professor Montenegro, s/n. CEP 18618-687,
Botucatu, SP – Brasil
E-mail: roberto.js.franco@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200483>

prática de AF-mv protege as crianças em idade escolar contra o desenvolvimento de hipertensão diastólica.

A obesidade infantil e adolescente é seguida de obesidade na idade adulta e tem estado implicada em diversas doenças crônicas, como diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares, e ligada à mortalidade e óbito prematuro. Por esses motivos, nós compartilhamos das mesmas percepções expressas por Tozo et al.,¹⁰ que deixam clara a relevância da obesidade e da hipertensão na infância e na adolescência. Embora a prevalência da hipertensão não seja o objetivo do estudo, é incomum em comparação com o estudo ERICA.⁵ No entanto, o mérito do estudo é

a informação preciosa que alerta e nos chama a abrir os olhos para o futuro próximo, enfatizando a importância de fatores crescentes de doenças cardiovasculares como obesidade, hipertensão, estilo de vida sedentário, maus hábitos alimentares e inatividade física que assolam a nossa juventude. Recentemente, aprendemos que os mesmos fatores de risco para doenças cardiovasculares também são os mesmos para doenças causadas por infecção por vírus.¹¹ Está na hora de nos mexermos. A mensagem final é: Olhe para o futuro para tomar as decisões corretas no momento, para não se arrepender das consequências causadas pela obesidade e hipertensão na juventude.

Referências

1. Chockalingam Impact of world Hypertension day. *Can J Cardiol* 2007; 23(7): 517-9.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
3. de Almeida DB, Habermann F, Soares VA, Filho RC, Ferreira ES, Junior AO, et al. Comparative study of arterial pressure and prevalence of arterial hypertension in 2 successive cohorts (1975-1976) of students from 16 to 25 years old, Botucatu, SP, Brazil. *Rev Saude Publica*.1978;12(4):497-505.
4. Bloch KV, Klein CH, Szklo M. ERICA: prevalence of hypertension in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*.2016;50(Suppl 1):9s.
5. Lousada MLC, Martins APB, Canella OS. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica*.2015;49:38.
6. Williams PT. A cohort study of incident hypertension in relation to change in vigorous physical activity in men and women. *J Hypertens*.2008;26(6):1085-93.
7. Leary SD, Ness AR, Smith GD, Mattocks C, Deereck K, Blair SN, et al. Physical activity and blood pressure in childhood: Findings from a population-based study. *Hypertension*.2008;51(1):92-8.
8. Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Lakka T, Pekkarinen H, Nessinen A, et al. Low physical activity as a predictor of antihypertensive drug treatment in 25-64-years-old population in eastern and south-western Finland. *J Hypertens*.2005(2):293-9.
9. Nunes GFS, Franco RJS, Nicolau NV. Impact of physical activity on survival in hypertensive and diabetic patients in the interior of São Paulo. *J Hypertens*. 2020;9:1 (open access)
10. Tozo TA, Pereira BO, Menezes Junior FJ, Montenegro CM, Moreira CMM, Leite N. Medidas Hipertensivas em Escolares: Risco da Obesidade Central e Efeito Protetor da Atividade Física Moderada-Vigorosa. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):42-49.
11. Brambilla I, Tosca MA, Fillipo MD. Special issues for COVID-19 in children and adolescents. *Obesity*. 2020;May 12: doi:10.1002/oby/22878 (ahead of print)



História Familiar de Hipertensão Prejudica o Balanço Autonômico, mas não a Função Endotelial em Jovens Jogadores de Futebol

Family History of Hypertension Impairs the Autonomic Balance, but not the Endothelial Function, in Young Soccer Players

Walter Vargas¹ e Katya Rigatto¹

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A história familiar de hipertensão (HFH) é um fator de risco consistente para diversas doenças crônicas que são acompanhadas por hipertensão. Além disso, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF), ambas relacionadas ao consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), são geralmente prejudicadas durante a hipertensão.

Objetivo: Comparar a modulação autonômica, a função endotelial (FE) e o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) de jovens atletas, separados de acordo com a história de pressão arterial (PA) dos seus pais, a fim de investigar a influência da ascendência genética nesses parâmetros.

Métodos: Quarenta e seis jovens jogadores de futebol do sexo masculino (18±2 anos) foram divididos em quatro grupos: 1- pai e mãe normotensos (FM-N); 2- apenas pai hipertenso (F-H); 3- apenas mãe hipertensa (M-H); 4- pai e mãe hipertensos (FM-H). Foram realizadas medições da PA, VMF, VFC e do VO_{2max}. Na análise estatística, foi adotado o nível de significância de 5%.

Resultados: O desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN; FM-N=314±185; FM-H=182,4± 57,8), a raiz quadrada das médias quadráticas das diferenças dos intervalos R-R sucessivos (RMSSD; FM-N=248±134; FM-H=87±51), o número de diferenças entre intervalos NN sucessivos maiores que 50 ms (NN50; FM-N=367±83,4; FM-H=229±55), a proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs (pNN50; FM-N=32,4±6,2; FM-H=21,1±5,3) e os componentes de alta (HF; FM-N=49±8,9; FM-H=35,3±12) e baixa frequência (LF; FM-N=50,9±8,9; FM-H=64,6±12), em unidades normalizadas (%), foram significativamente mais baixos no grupo FM-H do que no grupo FM-N (p<0,05). Por outro lado, a relação LF/HF (ms²) foi significativamente maior (p<0,05). Não foram encontradas diferenças significativas no VO_{2max} e na VMF entre os grupos (p<0,05).

Conclusão: Em jovens jogadores de futebol do sexo masculino, a HFH desempenha um papel potencialmente importante no comprometimento do balanço autonômico, principalmente quando ambos os pais são hipertensos, mas não apresentam alterações no VO_{2max} e na VMF. Nesse caso, há uma diminuição no controle simpátovagal, que parece preceder o dano endotelial. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):52-58)

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Hereditariedade/genética; Futebol; Atletas; Esportes para Jovens; Endotélio/função.

Abstract

Background: The family history of hypertension (FHH) imposes consistent risk for diverse chronic diseases that are accompanied by hypertension. Furthermore, the heart rate variability (HRV) and flow-mediated dilation (FMD) are both related to maximal oxygen uptake (VO_{2max}), and are usually impaired during hypertension.

Objective: To compare the autonomic modulation, the endothelial function (EF) and maximum oxygen uptake (VO_{2max}) of young athletes, separated according to their parents' blood pressure (BP) history, in order to study the influence of their genetic background on those parameters.

Methods: A total of 46 young male soccer players (18±2 years of age) were divided into four groups: 1-normotensive father and mother (FM-N); 2-only father was hypertensive (F-H); 3-only mother was hypertensive (M-H); 4-father and mother were hypertensive (FM-H). Measurements of BP, FMD, HRV and VO_{2max} were performed. The significance level adopted in the statistical analysis was 5%.

Correspondência: Walter Vargas •

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Sarmento Leite, 245. CEP 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: walter.efi@gmail.com

Artigo recebido em 23/12/2018, revisado em 25/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180441>

Results: The standard deviation of normal RR intervals (SDNN; FM-N=314±185; FM-H=182.4±57.8), the square root of the mean squared differences in successive RR intervals (RMSSD; FM-N=248±134; FM-H=87±51), the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50ms (NN50; FM-N=367±83.4; FM-H=229±55), the ratio derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals (pNN50; FM-N=32.4±6.2; FM-H=21.1±5.3) and the high (HF; FM-N=49±8.9; FM-H=35.3±12) and low-frequency (LF; FM-N=50.9±8.9; FM-H=64.6±12) components, in normalized units (%), were significantly lower in the FM-H group than in the FM-N group ($p<0.05$). On the other hand, the LF/HF ratio (ms^2) was significantly higher ($p<0.05$). We found no significant difference between the groups in VO_{2max} and FMD ($p<0.05$).

Conclusions: In young male soccer players, the FHH plays a potentially role in autonomic balance impairment, especially when both parents are hypertensive, but present no changes in VO_{2max} and FMD. In this case, there is a decrease in the sympathetic-vagal control, which seems to precede the endothelial damage. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):52-58)

Keywords: Hypertension; Blood Pressure; Heredity/genetics; Soccer; Athletes; Youth Sports; Endothelium/function

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

Introdução

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte no mundo.¹ A correlação entre a pressão arterial (PA) e o risco de eventos cardiovasculares é contínuo e independe de outros fatores de risco.² As últimas diretrizes para o manejo da hipertensão arterial estabelecem que os valores desejáveis de PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) são <120 e 80 mmHg, respectivamente.² Os eventos cardiovasculares, tais como morte súbita coronária, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral podem facilmente ocorrer com pressões abaixo de 139/89mmHg, um limite considerado normal para a PA.^{3,4} Este fato indica a importância de manter a PA em valores mais baixos.

Nesse contexto, a história familiar de hipertensão surge como um importante preditor de risco a ser considerado para criar estratégias de prevenção. De fato, as diretrizes profissionais já incluem a história genética familiar na avaliação dos riscos à saúde.⁵ As evidências sugerem que a variação de 66% na PAS e 60% na PAD se deve à ascendência genética.⁶

Dados da literatura têm mostrado que os indivíduos normotensos com história familiar de hipertensão apresentam diminuição da modulação parassimpática cardíaca, bem como variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esses achados são acompanhados por desequilíbrio simpátovagal.⁷ Além disso, tem-se postulado que esse desequilíbrio está associado ao aumento da participação simpática, que poderia ser utilizada como um marcador para o monitoramento do sistema cardiovascular.⁸ A diminuição da modulação simpática ajuda a prevenir o risco de morte prematura, até mesmo em jovens adultos não obesos,⁹ e deve ser considerada como um objetivo de tratamento de doenças do sistema cardiovascular.

Contudo, em jovens indivíduos saudáveis, há fortes indícios de que a elevação da atividade parassimpática está associada ao aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}),¹⁰ isto é, existe uma relação entre a modulação parassimpática e a capacidade funcional do sistema cardiovascular. Há ainda um consenso sobre uma forte relação entre o VO_{2max} e a função endotelial (FE) arterial, uma vez que eles são variáveis dependentes entre si.¹¹ Entretanto, dados do nosso laboratório demonstraram que uma diferença de 10 mmHg na PA média, em grupos normotensos de jovens jogadores de futebol, é suficiente para alterar o balanço autonômico, sem alterações no VO_{2max} e na FE.¹² Embora não seja possível concluir se a PA ou o balanço autonômico constituem uma causa ou

uma consequência, esse resultado indica que a alteração no balanço autonômico provavelmente precede alterações no VO_{2max} ou na FE.

Desse modo, nosso estudo foi elaborado para comparar a modulação autonômica, a FE, e o VO_{2max} de jovens atletas, separados de acordo com a história familiar da PA dos seus pais. O objetivo foi avaliar a influência da ascendência genética naqueles parâmetros, e se os atletas normotensos apresentariam diferenças de controle do sistema cardiovascular que poderiam comprometer o seu desempenho. Adicionalmente, nosso propósito é chamar a atenção para a importância de se prevenir as doenças cardiovasculares e descobrir qual sistema é o primeiro a ser afetado nos indivíduos normotensos com uma história familiar associada à hipertensão.

Métodos

O Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) aprovou o estudo (CEP/UFCSA número de protocolo 562.572). O tamanho da amostra foi calculado com um grau de confiança de 95%, aplicando um erro de medida tolerado estimado em 5% sobre a média do desvio-padrão variável dos intervalos RR normais (SDNN) de estudo anterior.¹¹ Desse modo, para realizar este projeto de pesquisa, seria necessário um número mínimo de 39 participantes. Levando-se em conta a possibilidade de perdas e desistências em torno de 20% do número da amostra, 46 indivíduos foram convidados a participar.

Quarenta e seis jovens jogadores de futebol (18±2 anos) foram submetidos a: medições antropométricas e da pressão arterial, avaliação do sistema nervoso autonômico e da FE, testes de esforço. Todos os jogadores tinham ao menos dois anos de treinamento prévio específico de futebol e moravam nas acomodações do clube para evitar diferenças significativas no estilo de vida. Além disso, todas as refeições eram fornecidas de modo a garantir uma dieta e consumo de nutrientes semelhantes.

Antes da coleta de dados, os atletas receberam informações completas sobre os testes a serem realizados e deram consentimento informado por escrito para participar. Os dados foram coletados durante a pré-temporada de futebol, quando os atletas estavam treinando, mas não participando de uma competição. Todas as avaliações foram feitas às terças-feiras,

antes do treinamento, respeitando o repouso dos atletas. Os atletas treinavam aos domingos, descansavam às segundas-feiras, e voltavam para o treinamento às terças-feiras. Para evitar enviesamento na interpretação dos dados, todas as coletas foram realizadas antes de os indivíduos serem alocados nos grupos.

Os atletas receberam instrução para comparecerem ao Laboratório de Fisioterapia/UFCSPA, às sete horas da manhã, em jejum. A PA e a FC foram medidas, seguidas de avaliação da FE na artéria braquial. Para evitar excesso de medições em um único dia, os dados antropométricos (altura, peso, idade, taxa de gordura corporal, e horário de treinamento) e o VO_{2max} foram coletados uma semana depois. Os atletas foram separados de acordo com a sua história familiar de hipertensão: 1- pai e mãe normotensos (FM-N), com 14 atletas; 2- apenas pai hipertenso (F-H), com 11 atletas; 3- apenas mãe hipertensa (M-H), com 10 atletas; e 4- pai e mãe hipertensos (FM-H), com 11 atletas. Seguindo as diretrizes para essa avaliação,¹³ a PA dos atletas foi medida, bem como a de seus pais. O status de hipertenso dos pais dos atletas foi definido a partir do diagnóstico realizado previamente por um médico. Desses, 53,3% estavam tomando medicação para hipertensão e 3,3% não estavam sob tratamento algum. Os indivíduos que apresentaram alterações nos valores da PA foram aconselhados a procurar atendimento médico.

Medição da pressão arterial

Os atletas foram mantidos em ambiente calmo por pelo menos 5 minutos antes das medições da PA. Foi utilizado um método auscultatório, com os pés apoiados no chão, braço direito apoiado ao nível do coração e o manguito cobrindo pelo menos 80% da parte superior do braço. Para confirmar os dados, as medições da PA foram repetidas pelo menos duas vezes, com intervalo de 2 minutos. Quando uma diferença de mais de 6 mmHg era detectada em duas medições sucessivas, as medições eram repetidas até que a diferença fosse inferior a 4 mmHg. Para cada atleta, uma média de duas medições foi utilizada para obter a PAS.¹³

Variabilidade da frequência cardíaca

Um monitor de frequência cardíaca (Polar modelo RS800CX, Polar Electro Oy Inc., Kempele, Finlândia) foi utilizado para coletar os dados da frequência cardíaca, (FC) com uma frequência amostral de 1000 Hz. Para a avaliação da VFC, os atletas foram orientados a permanecerem deitados em silêncio em uma maca na posição supina. Após 10 minutos, ainda na posição supina, a FC foi registrada durante 10 minutos e, em seguida, por mais 10 minutos com o atleta na posição de pé em frente à maca.¹³ O sinal foi automaticamente armazenado em intervalo RR e analisado pelo *software* Kubios HRV, versão 2.0 (University of Kuopio, Kuopio, Finland). A frequência de amostragem foi fixada a 1.000 Hz para fornecer uma resolução temporal de 1 ms para cada intervalo RR, para o desvio padrão de intervalos RR normais (SDNN, ms), para a raiz média quadrática das diferenças entre intervalos RR normais sucessivos (RMSSD, ms), para o número de pares de intervalos NNs sucessivos que se diferiam em mais de 50 ms (NN50, ms), e para a proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs (pNN50; ms).⁸

Para determinar a VFC, foi utilizado um modelo auto regressivo, com base na potência espectral integrada em duas faixas de frequência: (i) frequências altas (HF) entre 0,15 e 0,4 Hz; e (ii) frequências baixas (LF) entre 0,03 e 0,15 Hz. Os resultados foram expressos em valores absolutos (HFa and LFa, ms²) e seus respectivos percentuais (HFnu e LFnu, %). A relação LF/HF (ms²) foi calculada de acordo com a LFa e a HFa.⁸ Esta metodologia já havia sido reproduzida anteriormente em jogadores de futebol.¹¹

Avaliação da função endotelial

A função endotelial foi avaliada de modo não-invasivo, através de ultrassonografia da artéria braquial (GE, Ultrassonografia Vivid IQ, Israel) e ultrassom com Doppler, utilizando um instrumento equipado com transdutor linear de alta resolução, com frequências de 7-12-MHz (L12-3, GE Medical Systems, Israel). A ultrassonografia foi realizada em um ambiente calmo e com temperatura controlada. Em repouso, o diâmetro da artéria braquial esquerda foi medido através de imagens de ultrassom no modo B para detectar a hiperemia reativa. Antes de inflar o manguito, foi realizada uma varredura em repouso. Após a medição em repouso, o manguito foi inflado até 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica (PAS), para ocluir o fluxo arterial por um período de cinco minutos. Este procedimento causa isquemia seguida de vasodilatação devido a mecanismos autorreguladores. Após a deflação do manguito, uma segunda varredura contínua foi registrada de 30–120 segundos. O mesmo médico ultrassonografista experiente realizou e avaliou todas as varreduras feitas por ultrassom, sem conhecer a história genética de cada atleta. Em uma posição fixa, o diâmetro do vaso foi medido “off line” com a utilização de um caliper na fase final da diástole, e coincidente com a onda R no eletrocardiograma, que estava gravando continuamente. Após um intervalo de 10 segundos, e durante o período de 30–180 segundos, a dilatação foi obtida pela diferença do valor basal. Após a liberação do manguito do esfigmomanômetro, a vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF, %) indica o aumento no fluxo sanguíneo.¹⁴

Consumo máximo de oxigênio

O Yo-Yo Intermittent Recovery Test nível 1 (Yo-Yo IRT1) foi utilizado para inferir o VO_{2max} . Os atletas fizeram corridas de 2 x 20 metros, com velocidades crescentes, intercaladas com um período de recuperação ativa de 10 segundos. O teste foi controlado por sinais de áudio de um CD player e terminava quando o atleta não conseguia mais manter a velocidade para o teste. A distância percorrida naquele ponto era o resultado do teste, como descrito por Bangsbo et al.,¹⁵ A medição indireta do VO_{2max} foi calculada da seguinte forma:

$$VO_{2max} \text{ (ml/min/kg)} = IR1 \text{ distância (metros)} \times 0,0084 + 36,4^{14}$$

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no *software* SPSS, versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). A normalidade e a igualdade dos dados foram avaliadas pelo Teste de Shapiro-Wilk e Teste de Levene. Os resultados dos dados paramétricos foram expressos como média \pm desvio padrão e os resultados dos

dados não paramétricos foram descritos como mediana e intervalo interquartil.

Na análise estatística inferencial, a ANOVA de uma via foi utilizada para comparar os grupos, seguida do Teste post hoc de Tukey (quando dados paramétricos foram avaliados). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação entre os grupos (quando dados não paramétricos foram avaliados), e o Teste U de Mann-Whitney foi utilizado para verificar as diferenças entre os grupos. Um nível de significância de 0,05 foi adotado para todos os testes.

Para detectar uma diferença mínima de 30% entre os grupos, com uma probabilidade mínima de cometer um erro do tipo I de 5% ($\alpha = 0,05$), e uma probabilidade de erro do tipo II de 20% ($\beta = 0,2$), o número mínimo de indivíduos para cada grupo foi estimado em 10, tendo como base estudo preliminar.¹¹

Resultados

Medições antropométricas, da PAS, da PAD, do consumo máximo de oxigênio e da PA dos pais

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade ($17,65 \pm 0,7$ anos), peso ($69,25 \pm 3,6$ kg), e altura ($175,2 \pm 5,7$ cm). Além disso, o VO_{2max} (ml/min/kg) indicou que o condicionamento físico era semelhante entre os grupos, e a PAS e a PAD (mmHg) não diferiram entre eles (Tabela 1). Em relação à pressão arterial, de acordo com as definições e classificação dos níveis de pressão arterial no consultório,³ 15,3% dos atletas ($n = 7$) apresentaram PA ótima ($PA < 120$ e 80 mmHg), 39,1% ($n = 18$) PA normal ($PA = 120-129$ e/ou $80-84$ mmHg), e 45,6% ($n = 21$) PA normal alta/limítrofe ($PA = 130-139$ e/ou $85-89$ mmHg).

A Tabela 2 apresenta a PA dos pais. As pressões arteriais sistólica e diastólica dos pais foram maiores no grupo de hipertensos quando comparadas com as do grupo de normotensos.

Medições da frequência cardíaca e da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência em repouso

A VFC no domínio do tempo, observada no estudo, foi significativamente mais baixa no grupo FM-H em relação ao grupo FM-N (Tabela 3). A análise espectral, pelo método do domínio da frequência (HFnu), foi significativamente mais baixa no grupo FM-H em relação ao FM-N, ao passo que os valores de LFnu e a relação LF/HF apresentaram-se significativamente maiores no grupo FM-H do que no grupo FM-N (Figura 1).

Avaliação da função endotelial

Não houve diferença significativa entre os grupos FMD ou no diâmetro basal da artéria braquial após a hiperemia reativa, antes ou depois da vasodilatação mediada por nitroglicerina (Tabela 4; $p > 0,05$).

Discussão

No presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos VME, PAS, PAD ou VO_{2max} . Dessa forma, nossos resultados sugerem que as diferenças encontradas na modulação autonômica cardiovascular entre os grupos FM-N e FM-H são decorrentes da história familiar de hipertensão dos atletas, independentemente das outras variáveis estudadas.

De acordo com dados da literatura, a prevalência de hipertensão parece atingir cerca de 30% a 45% da população geral.¹³ No nosso estudo, encontramos uma prevalência de 53,3% para os pais dos atletas (Tabela 1), valores acima da média mundial. Acreditamos que fatores socioeconômicos possam explicar a diferença encontrada na nossa amostra.

Nossos resultados fornecem, pela primeira vez, evidências de que a história familiar de hipertensão pode ser crucial para o desequilíbrio progressivo da regulação autonômica em jovens atletas com PA normal. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a mostrar um possível comprometimento precoce da

Tabela 1 – Medições das pressões arteriais sistólica e diastólica e do consumo máximo de oxigênio

	FM-N (n=14)	F-H (n=11)	M-H (n=10)	FM-H (n=11)
PAS (mmHg)	124 (117-132)	128 (114-134)	128 (111-139)	128 (120-139)
PAD (mmHg)	72 (60-84)	76 (65-83)	79 (67-89)	78 (60-89)
VO_{2max} (ml/kg/min)	53,5±2,5	52,3±2,9	53,4±1,1	51,4±1,6

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO_{2max} : volume máximo de oxigênio. Os valores da pressão arterial correspondem à média (intervalo de confiança) e os valores de VO_{2max} são expressos como média ± DP.

Tabela 2 – Medições das pressões arteriais sistólica e diastólica dos pais

	FM-N (n=14)		F-H (n=11)		M-H (n=10)		FM-H (n=11)	
	Pai	Mãe	Pai	Mãe	Pai	Mãe	Pai	Mãe
PAS (mmHg)	129 (120-188)	124 (120-130)	147 (130-177)	124 (120-127)	124 (120-127)	158 (143-184)	154 (130-193)	152 (130-184)
PAD (mmHg)	86 (75-105)	84 (77-90)	97 (85-110)	83 (77-88)	85 (80-89)	96 (80-120)	98 (85-110)	96 (80-120)

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os valores correspondem à média (intervalo de confiança).

Tabela 3 – Medições da frequência cardíaca e da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência em repouso

	FM-N (n=14)	F-H (n=11)	M-H (n=10)	FM-H (n=11)
RMSSD (ms)	210,2 (229)	179,1 (187,9)	125,2 (164,2)	82,2 (65)*
Contagem NN50	356±82	260±50	296±81,3	218,8±44*
pNN50 (%)	31,5±6,4	23,6±3,4	25,8±6,3	20,2±4,5*
Índice triangular da VFC	26,6±7	21,9±6,1	20,8±7,4	17,2±2,5*
SDNN (ms)	256 (145)	211,1 (123,1)	185,3 (84,3)	162,4 (92,7)*
HFa (ms)	15935 (31705,1)	13822,5 (22099,8)	3421 (24564,2)	3025,1 (15568,9)
HFnu (%)	48,6±8,6	40,3±13	38,4±10,3	33,8±11,2*
LFa (ms)	13654 (54544,1)	11575,2 (53678,3)	2591,8 (9127,9)	3173,4 (13163,2)
LFnu (%)	51,4±8,6	59,7±13	61,6±10,3	66,2±11,2*
LF/HF (ms ²)	1(0,5)	1,5 (1,4)	1,8 (0,3)	2,5 (1,3)*

Os valores são apresentados como média ± DP para dados paramétricos, ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. *Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo quando comparado com o grupo FM-N. RMSSD: raiz quadrada das médias quadráticas das diferenças dos intervalos R-R sucessivos (ms); NN50: número de intervalos NNS sucessivos que diferem em mais de 50 ms; pNN50: proporção de NN 50 dividido pelo número total de NNS; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: desvio padrão de intervalos RR normais; HFa: componente de alta frequência absoluto; nu: unidades normalizadas; LFa: componente de baixa frequência absoluto; LF/HF: relação entre componentes de baixa e alta frequência.

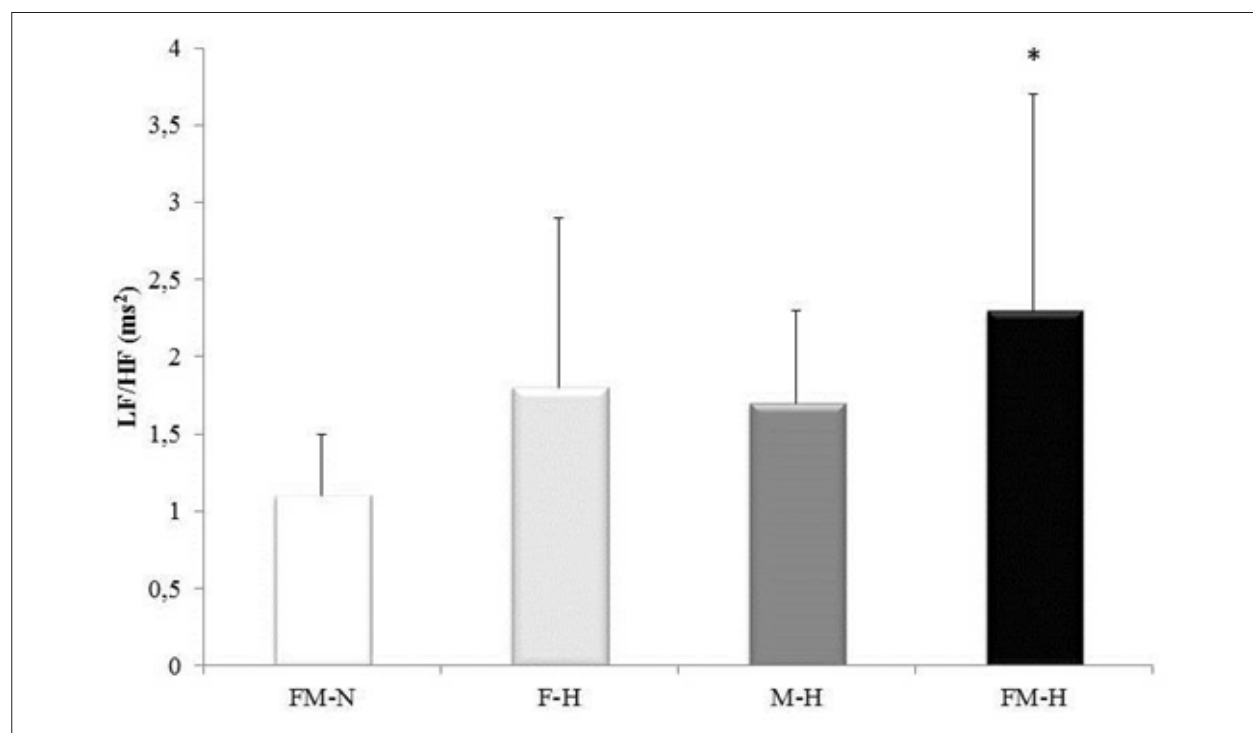


Figura 1 – LF/HF= Relação entre os componentes de baixa e alta frequência, isto é, o balanço autonômico dos grupos FM-N, F-H, M-H e FM-H. *Diferença entre os grupos FM-H e FM-N ($p < 0,005$).

modulação autonômica no processo de hipertensão. Solanki et al.,¹⁶ examinaram testes de função simpática em jovens não atletas do sexo masculino relacionados à obesidade, PA e hipertensão familiar. Os resultados mostraram que a função autonômica cardíaca é alterada em indivíduos com história familiar de hipertensão. Alterações no desequilíbrio

autonômico em decorrência do aumento do tônus simpático foram mais acentuadas nos indivíduos com história familiar de hipertensão. Esses achados corroboram os nossos resultados, e também enfatizam a importância do exercício físico, que contrariou o desequilíbrio autonômico, dando lugar à FE normal em todos os indivíduos, independentemente do grupo

Tabela 4 – Características da artéria braquial dos atletas na posição supina

	FM-N (n=14)	F-H (n=11)	M-H (n=10)	FM-H (n=11)
B-DIA (mm)	0,355±0,043	0,364±0,035	0,344±0,041	0,383±0,037
RH-DIA (mm)	0,387±0,042	0,387±0,028	0,366±0,042	0,402±0,045
VMF (%)	9,323±3,028	6,745±1,263	6,261±1,726	5,097±3,157
Antes da NTG. (mm)	0,368±0,044	0,363±0,032	0,352±0,043	0,387±0,039
Após a NTG. (mm)	0,431±0,039	0,431±0,036	0,419±0,041	0,453±0,034
NTG (%)	17,639±7,086	18,920±3,991	19,472±6,456	17,678±7,503

B-DIA: diâmetro da artéria braquial basal; VMF: vasodilatação mediada pelo fluxo; NTG: diâmetro da artéria braquial com nitroglicerina; RH-DIA: diâmetro da artéria braquial com a hiperemia reativa. Os valores são apresentados como média ± DP.

experimental.¹⁶ Pelo menos em parte, é razoável acreditar que nossos resultados indicam que a primeira alteração no processo hipertensivo atinge os sistemas simpático e parassimpático. Essas conclusões estão em consonância com Vargas et al.,¹¹ que também demonstraram que, em atletas, um pequeno aumento na PA acarreta alterações no sistema nervoso simpático, sem com isso alterar a FE ou o VO_{2max} .

Levando-se em conta que a regulação autonômica pode ser avaliada por meio de uma abordagem não-invasiva para examinar a VFC nos domínios do tempo e da frequência,⁸ seria útil detectar o seu comprometimento e fornecer aos médicos dados para avaliarem a eficácia do tratamento ou, até mesmo, prevenir doenças. Apesar do enorme impacto da diminuição da VFC sobre o risco cardiovascular, não encontramos nenhuma pesquisa na literatura mostrando a correlação entre a história familiar de hipertensão e esses parâmetros em indivíduos saudáveis. Acreditamos que nossos resultados podem chamar a atenção para um método simples, de baixo custo e que pode apresentar dados associados a um risco cardiovascular significativo, como a VFC. Isso contribuirá não apenas para prevenir a hipertensão em sujeitos que estão em risco genético, mas também abrir uma nova possibilidade de monitoramento de pacientes hipertensos.

No nosso estudo, o grupo FM-H apresentou índices LFnu e relação LF/HF mais elevados quando comparado com o grupo FM-N. Ademais, no grupo FM-H, o HFnu, no domínio da frequência, e os índices SDNN, RMSSD, NN50, pNN50 e triangular da VFC, no domínio do tempo, foram significativamente menores do que aqueles observados no grupo FM-N. Esses resultados indicam que a história familiar de hipertensão é acompanhada por um aumento da modulação simpática cardíaca e por uma diminuição da modulação parassimpática, independentemente da PA normal dos jogadores de futebol.

Além disso, Tozawa et al.,¹⁷ buscaram determinar se a história familiar de hipertensão estaria quantitativamente associada à prevalência de hipertensão na coorte rastreada. Concluíram que o número crescente de membros da família com hipertensão tem uma correlação com um aumento na prevalência de PA mais elevada, independentemente dos fatores de risco convencionais para a hipertensão. Esses achados estão em consonância com os nossos, uma vez que também encontramos uma diferença significativa na modulação autonômica apenas quando ambos os pais eram hipertensos, o que enfatiza a importância dos

antecedentes genéticos para a VFC, que é um preditor de risco cardiovascular.

Não restam dúvidas de que a atividade física está associada a efeitos benéficos para a PA. Porque o exercício é um método saudável de controle das doenças cardiovasculares,³ decidimos estudar apenas atletas. Nossos resultados corroboram a importância dos antecedentes genéticos. Atletas jovens e saudáveis, que tinham pai ou mãe hipertensos, apresentaram um aumento significativo da relação LF/HF, bem como uma redução na VFC.

Há também evidências consistentes demonstrando que a melhora da modulação parassimpática está associada ao aumento no VO_{2max} em indivíduos jovens saudáveis.¹⁰ Entretanto, no presente estudo, não foram encontradas diferenças no VO_{2max} , PA e FE na comparação de todos os grupos. Isso provavelmente se deve ao fato de que, por serem compostos de jovens atletas, com dieta e consumo de nutrientes semelhantes, nossos grupos tiveram um desempenho físico elevado, o que atenuou as diferenças.

No entanto, observamos uma diferença significativa na modulação autonômica cardíaca entre os grupos FM-H e FM-N, mas não encontramos diferença significativa no VO_{2max} e na FE, o que, em última análise, manteve a PA dentro de valores normais, apesar da história familiar de hipertensão.

Em consonância com Lucini et al.,⁹ nossos resultados demonstraram que as alterações autonômicas possivelmente precedem a disfunção endotelial. Foi observado que, nos indivíduos com valores de pressão arterial enquadrados na faixa normal limítrofe, houve comprometimento da VFC. Os autores também relataram que essas alterações podem sugerir que um distúrbio na regulação autonômica antecede o estado hipertensivo,⁹ como observado na hipertensão neurogênica.

Um ponto de crítica ao nosso método é o fato de que nós não separamos os grupos de acordo com o tipo de hipertensão dos pais. Por outro lado, sabemos que a probabilidade de haver apenas pais com hipertensão neurogênica no grupo FM-H é muito baixa. Desse modo, é razoável acreditar que, apesar da causa de hipertensão, a FE foi preservada.

Conforme nossos resultados demonstraram, reforçados por estudos prévios que também buscaram respostas sobre o início do processo de hipertensão arterial,^{9,12,17} parece que a disfunção autonômica precede a disfunção endotelial. Desse modo, a descoberta de um tratamento para o desequilíbrio simpátovagal e redução o risco cardiovascular representa um desafio.

Conclusão

Apesar de o nosso estudo apresentar limitações devido ao reduzido tamanho da amostra, ele sugere que a VFC, no domínio do tempo e da frequência, pode fornecer um desfecho funcional útil para avaliar mais precocemente o controle do sistema cardiovascular. Esse benefício se aplica a jovens saudáveis, como jovens jogadores de futebol e, acima de tudo, a pessoas sedentárias em risco. Fazer atividade física, mais do que tratar a hipertensão arterial limítrofe, representa uma alternativa para prevenir o aumento da PA por meio de estratégias que se ocupam dos mecanismos através dos quais a PA normal, no fim das contas, vem a se tornar hipertensão. Entretanto, outros estudos são necessários para confirmar essas conclusões.

Referências

1. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic. Geneva; 2002. (WHO Technical Report Series; 916).
2. Cardoso CR, Leite NC, Muxfeldt ES, Salles GF. Thresholds of ambulatory blood pressure associated with chronic complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2012;25(1):82-8.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
4. Lazdam M, Lewandowski AJ, Kylintireas I, Cunningham C, Diesch J, Francis J, Trevitt C, et al. Impaired endothelial responses in apparently healthy young people associated with subclinical variation in blood pressure and cardiovascular phenotype. *Am J Hypertens*. 2012;25(1):46-53.
5. Liu J, Sekine M, Tatsuse T, Hamanishi S, Fujimura Y, Zheng X. Family history of hypertension and the risk of overweight in Japanese children: results from the Toyama Birth Cohort Study. *J Epidemiol*. 2014;24(4):304-11.
6. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, Gieger C, Lichtner P, Klopp N, et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(12):2288-96.
7. Duprez DA. Cardiac autonomic imbalance in pre-hypertension and in a family history of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1902-3.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
9. Lucini D, Mela CS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans insights from

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e : Vargas W, Rigatto K; Obtenção de dados: Rigatto K.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Walter Oliveira de Vargas pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.



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

Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens

Heart Rate Variability as an Indicator of Cardiovascular Risk in Young Individuals

Breno Quintella Farah^{1,2} 

Departamento de Educação Física da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE),¹ Recife, PE - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPE² Recife, PE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: História Familiar de Hipertensão Prejudica o Balanço Autonômico, mas não a Função Endotelial em Jovens Jogadores de Futebol

O sistema nervoso autônomo, que é composto pelos sistemas simpático e parassimpático, desempenha papel importante na regulação das funções de diversos sistemas do corpo humano, como o sistema cardiovascular. O controle neural do coração está diretamente ligado às alterações na frequência cardíaca e à atividade reflexa barorreceptora, cuja oscilação decorre de estímulos ambientais.^{1,2} Tais estímulos podem levar à redução da frequência cardíaca por meio do sistema nervoso parassimpático, o qual atua na diminuição da frequência de despolarização do nódulo sinusal pela ação da acetilcolina na junção neuroefetora cardíaca. Por sua vez, o sistema nervoso simpático promove uma elevação da frequência cardíaca por meio da liberação de noradrenalina, que age via ligação com os receptores β -adrenérgicos, aumentando o ritmo de despolarização do marca-passo sinusal.^{1,2}

Em indivíduos saudáveis ou atletas, com sistema nervoso autônomo íntegro, observa-se predominância da modulação parassimpática em detrimento da modulação simpática para o coração. Por outro lado, em indivíduos com doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, esse padrão está invertido, com maior modulação simpática e menor modulação parassimpática sendo observadas, o que caracteriza um quadro de disfunção autonômica cardíaca.¹⁻³ Isso é particularmente importante, visto que alterações na modulação autonômica cardíaca e, conseqüentemente, na frequência cardíaca podem repercutir diretamente no débito cardíaco, de modo a repercutir em alterações na pressão arterial (PA).¹

Especificamente na população jovem, estudos também têm demonstrado associação entre disfunção autonômica cardíaca e aumento da PA em diversos estudos. Em estudo prévio do nosso grupo,⁴ observamos, em uma amostra de 1.152 adolescentes homens (14 a 19 anos de idade), que

níveis elevados de PA estão diretamente associados a maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca, independentemente do nível de atividade física e estado nutricional que também afetam a modulação autonômica cardíaca.⁵⁻⁷

O estudo “História familiar de hipertensão prejudica o balanço autonômico, mas não a função endotelial em jovens jogadores de futebol”⁸ buscou comparar a modulação autonômica, a função endotelial e o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) de jovens atletas (saudáveis), separados de acordo com a história de PA dos seus pais, a fim de investigar a influência da ascendência genética nesses parâmetros. Para tanto, foi conduzido um estudo transversal, no qual 46 jogadores de futebol (18 ± 2 anos) foram separados de acordo com a PA dos seus pais: 1) pai e mãe normotensos; 2) somente pai hipertenso; 3) somente mãe hipertensa; e, 4) pai e mãe hipertensos.

Um ponto de destaque do estudo é o nível controlado de PA dos atletas, bem como a excelente condição de saúde. Nesse sentido, nenhuma diferença foi encontrada entre os atletas na função endotelial e no VO_{2max} . Por outro lado, os autores encontraram que os atletas cujos pais são hipertensos apresentaram disfunção autonômica, enquanto os atletas com pais normotensos apresentavam sistema autonômico cardíaco íntegro. A novidade do estudo citado é a sugestão de que, antes do comprometimento da PA, comum em filhos de hipertensos,⁹ há a disfunção autonômica com manutenção da função endotelial mesmo em jovens atletas com bom nível de saúde. Previamente, já havia sido demonstrado, na população em geral, que filhos de hipertensos apresentam disfunção autonômica cardíaca,¹⁰ mas não havia sido demonstrada a relação com jovens atletas saudáveis.

Esses resultados sugerem que a avaliação da modulação autonômica cardíaca pode ser usada na avaliação do risco cardiovascular já em jovens, a fim de adotar condutas preventivas. Dentre as diversas formas de avaliar a modulação autonômica cardíaca, destaca-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), por ser um método simples e não invasivo de avaliação do sistema nervoso autônomo com base nas oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R)¹¹ com boa reprodutibilidade intraindivíduos e inter e intra-avaliador.¹² Para análise da VFC, os parâmetros podem ser obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não lineares.¹¹

Palavras-chave

Hipertensão; Pressão Arterial; Hereditariedade/genética; Futebol; Atletas; Esportes para Jovens; Endotélio/função.

Correspondência: Breno Quintella Farah •
Universidade Federal Rural de Pernambuco
R. Manuel de Medeiros, s/n Recife PE 52171-900 - Brasil
E-mail: brenofarah@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200444>

Nesse contexto, dada a quantidade numerosa de parâmetros que podem ser avaliados na VFC e a ausência de pontos de cortes universalmente aceitos, o uso da VFC na prática clínica ainda é incipiente, mesmo que, em 1996, uma força-tarefa da European Society of Cardiology (ESC) e da North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)¹¹ buscou padronizar e estabelecer o uso clínico dos parâmetros da VFC. Especificamente com adolescentes, nosso grupo⁴ e outros^{13,14} descreveram valores de referência em amostras representativas da população em geral de adolescentes, bem como o estabelecimento de ponto de corte para os parâmetros lineares da VFC na identificação de risco cardiovascular,¹⁵ facilitando assim o uso na prática clínica.

Desse modo, fica evidente a importância da avaliação da modulação autonômica cardíaca, dada a sua relação com fatores de risco cardiovasculares até mesmo em amostra saudável. O estudo “História familiar de hipertensão prejudica o balanço autonômico, mas não a função endotelial em jovens jogadores de futebol”⁸ reforça esse achado. No entanto, sendo um estudo transversal com amostra pequena, obviamente, apresenta limitações. Assim, futuros estudos podem considerar ampliar essa investigação aumentando o número de atletas na amostra, inclusive do sexo feminino.

Referências

1. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010; 90(2):513-57.
2. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015; 116(6):976-90.
3. Prinsloo GE, Rauch HG, Derman WE. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and rehabilitation medicine. *Phys Sportsmed*. 2014; 42(2):88-99.
4. Farah BQ, Barros MV, Balagopal B, Ritti-Dias R. Heart rate variability and cardiovascular risk factors in adolescent boys. *J Pediatr*. 2014; 165(5):945-50.
5. Palmeira AC, Farah BQ, Soares AHG, Cavalcante B, Christofaro DC, Barros MV, et al. Association between Leisure Time and Commuting Physical Activities with Heart Rate Variability in Male Adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2017; 35(3):302-8.
6. Farah BQ, Prado WL, Tenorio TR, Ritti-Dias R. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein (São Paulo)*. 2013; 11(3):285-90.
7. Farah BQ, Andrade-Lima A, Germano-Soares AH, Christofaro D, Barros MV, Ritti-Dias R, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Adolescents with Abdominal Obesity. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39(3):466-72.
8. Vargas W, Rigatto K. Family History of Hypertension Impairs the Autonomic Balance, but not the Endothelial Function, in Young Soccer Players. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):52-58.
9. Malachias M, Souza W, Plavnik FL et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Suppl 3):79-83.
10. Wu JS, Lu FH, Yang YC, Ribeiro JM, Miranda RD. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(19):1896-901.
11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17(3):354-81.
12. Farah BQ, Lima AH, Cavalcante BR, de Oliveira LM, Brito AL, de Barros MV, et al. Intra-individuals and inter- and intra-observer reliability of short-term heart rate variability in adolescents. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016; 36(1):33-9.
13. Michels N, Clays E, De Buyzere M, Huybrechts I, Marild S, Vanaelst B, et al. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *Eur J Appl Physiol*. 2013; 113(6):1477-88.
14. Gasior JS, Sacha J, Pawlowski M, Zielinski J, Jelesi J, Tomek A, et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Front Physiol*. 2018; 9:1495.
15. Farah BQ, Christofaro DGD, Cavalcante BR, Andrade Lima A, Germano Soares AH, Vanderlei LCM. Cutoffs of Short-Term Heart Rate Variability Parameters in Brazilian Adolescents Male. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39(7):1397-403.



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

A Redução do Colágeno Tipo I está Associada ao Aumento da Atividade da Metaloproteinase-2 e da Expressão Proteica de Leptina no Miocárdio de Ratos Obesos

Decreased Collagen Type I Is Associated With Increased Metalloproteinase-2 Activity And Protein Expression Of Leptin In The Myocardium Of Obese Rats

Danielle Cristina Tomaz da Silva-Bertani,¹^{ORCID} Danielle Fernandes Vileigas,¹ Gustavo Augusto Ferreira Mota,¹ Sérgio Luiz Borges de Souza,¹ Loreta Casquel De Tomasi,¹ Dijon Henrique Salomé de Campos,¹^{ORCID} Adriana Fernandes de Deus,¹^{ORCID} Paula Paccielli Freire,²^{ORCID} Carlos Augusto Barnabe Alves,² Carlos Roberto Padovani,² Antonio Carlos Cicogna¹^{ORCID}

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Botucatu, SP - Brasil

Instituto de Biociências - Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade é um fator de risco para complicações médicas, incluindo o sistema cardiovascular. Há informações limitadas sobre o colágeno no coração obeso. Nosso estudo anterior demonstrou uma redução dos níveis proteicos de colágeno miocárdico tipo I em ratos obesos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura durante 34 semanas. No entanto, os mecanismos responsáveis pelos níveis baixos não estão completamente elucidados.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que a redução do colágeno tipo I está associada ao aumento da atividade da metaloproteinase-2 (MMP-2), a qual está ligada à elevação de leptina no miocárdio de ratos obesos.

Métodos: Ratos Wistar machos com 30 dias de idade foram randomizados em dois grupos: controle (dieta padrão) e obeso (dieta com alto teor de gordura), e alimentados durante 34 semanas. Foram avaliados as características gerais dos animais e os perfis metabólicos e endócrinos. Foram avaliados as expressões proteicas miocárdicas de colágeno tipo I, leptina e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP), bem como a atividade da MMP-2. O teste de correlação de Pearson foi aplicado para determinar as associações entre variáveis. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: Os animais obesos apresentaram índice de adiposidade mais elevado em comparação ao controle. Foram observadas comorbidades como intolerância à glicose, hiperinsulinemia, resistência à insulina, hiperleptinemia e hipertensão nos ratos obesos. A obesidade reduziu o colágeno tipo I, TIMP-1 e TIMP-2, e aumentou a leptina e a MMP-2 no miocárdio. Houve uma correlação negativa entre o colágeno tipo I e a MMP-2 e uma correlação positiva entre a leptina e a MMP-2.

Conclusão: Foi confirmada a hipótese de que a redução do colágeno tipo I está associada ao aumento da atividade da MMP-2 e da expressão de leptina no miocárdio de ratos obesos. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):61-70)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Obesidade; Colágeno Tipo 1; Ratos; Leptina; Adiposidade; Inibidores Teciduais de Metaloproteinases; Metaloproteinase-2.

Abstract

Background: Obesity is a risk factor for medical complications, including the cardiovascular system. There is limited information on collagen in the heart in obesity. Our previous study showed decreased protein levels of myocardial collagen type I in obese rats fed a high-fat diet for 34 weeks. However, the mechanisms responsible for low levels are not fully elucidated.

Objective: The purpose of this study was to test the hypothesis that the reduction in collagen type I is associated with increased metalloproteinase-2 (MMP-2) activity, which is linked to elevated leptin in the myocardium of obese rats.

Methods: Thirty-day-old male Wistar rats were randomized into two groups, control (standard diet) and obese (high-fat diet), and fed for 34 weeks. The general animal characteristics and metabolic and endocrine profiles were evaluated. Myocardial protein expressions of collagen I, leptin, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP), and MMP-2 activity were assessed. Pearson correlation was employed to determine the associations between variables. The level of significance was 5%.

Correspondência: Antonio Carlos Cicogna •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) - Avenida Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618687, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: ac.cicogna@unesp.br

Artigo recebido em 13/08/2018, revisado em 27/06/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180143>

Results: The obese animals had increased adiposity index compared to control. Comorbidities such as glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperleptinemia, and hypertension were observed in obese rats. Obesity reduced collagen I, TIMP-1, and TIMP-2, and it increased leptin and MMP-2 in the myocardium. There was a negative correlation between collagen I and MMP-2 and a positive correlation between leptin and MMP-2

Conclusion: The hypothesis was confirmed; the reduction in collagen type I is associated with increased MMP-2 activity and leptin expression in the myocardium of obese rats. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):61-70)

Keywords: Cardiovascular Diseases/physiopathology; Obesity; Collagen Type 1; Rats; Leptin; Adiposity; Tissue Inhibitor of Metalloproteinases; Metalloproteinase-2

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

Introdução

A obesidade é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo. A prevalência da obesidade tem aumentado mundialmente, representando um problema grave de saúde pública que afeta tanto países desenvolvidos quanto países em desenvolvimento.^{1,2}

Os adipócitos são influenciados por várias substâncias, e secretam numerosos peptídeos que atuam no sistema cardiovascular de maneira direta ou indireta. Portanto, o tecido adiposo não é simplesmente um depósito de energia, mas também um órgão endócrino, parácrino e autócrino ativo com múltiplas funções, incluindo a capacidade de sintetizar e liberar mediadores, como a leptina, que participa de múltiplos processos biológicos, incluindo aqueles que ocorrem no coração.³

O coração é composto por miócitos, nervos, vasos e a matriz extracelular (MEC). O componente principal da MEC é o colágeno, predominantemente do tipo I e III, sendo o tipo I o mais abundante, correspondendo a aproximadamente 80% do colágeno miocárdico total.⁴ Esta proteína é produzida por fibroblastos e degradada pela família das metaloproteinases de matriz (MMP).⁵ Em uma condição estável, o colágeno contribui para a manutenção da arquitetura e função cardíaca.⁶ Vários mecanismos atuam para garantir que os componentes da degradação da matriz por MMP sejam precisamente controlados, incluindo os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP).⁷ O colágeno cardíaco muda em resposta a estímulos neuro-hormonais e mecânicos,^{6,8} devido a síntese elevada e degradação diminuída ou vice versa.

Vários estudos têm analisado a expressão do colágeno tipo I em diferentes tecidos em modelos experimentais de obesidade.⁹⁻¹¹ Há informações limitadas sobre o comportamento desse tipo de colágeno no coração de animais obesos. Embora Carroll et al.¹² tenham demonstrado uma elevação em colágeno miocárdico tipo I em coelhos obesos que receberam uma dieta com alto teor de gordura durante 12 semanas, um estudo prévio do nosso grupo, Silva et al.,¹³ encontrou uma redução do colágeno miocárdico tipo I em ratos obesos que receberam uma dieta com alto teor de gorduras insaturadas durante 30 semanas.¹³ No entanto, não foram estudados os mecanismos responsáveis pela redução desse colágeno.

Um dos possíveis mecanismos envolvidos na regulação do colágeno miocárdico tipo I é o aumento do hormônio leptina.^{5,14-16} Apoiando tal hipótese, a maioria dos estudos in vitro tem demonstrado que a leptina aumenta a atividade da MMP-2,^{5,15,16} que está envolvida na degradação do colágeno

tipo I. Portanto, o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que a redução do colágeno miocárdico tipo I, associada com o aumento da atividade da MMP-2, está ligada à elevação de leptina em ratos obesos.

Materiais e métodos

Animais e protocolo experimental

Após uma semana de aclimação, ratos Wistar machos com 30 dias de idade foram aleatoriamente designados, por sorteio, para um dos dois grupos: controle (n = 20) e obeso (n = 21). O tamanho da amostra utilizada neste estudo foi baseado na literatura e nos nossos estudos prévios.^{13,17-19} O grupo controle foi alimentado com ração de ratos padrão (RC Focus 1765, Agrocere®, Rio Claro, SP, Brasil) contendo 12,3% de quilocalorias de gordura, 57,9% de carboidratos e 29,8% de proteína, enquanto o grupo obeso foi alimentado com uma das quatro alternantes dietas com alto teor de gordura (RC Focus 2413, 2414, 2415 e 2416, Agrocere®, Rio Claro, SP, Brasil) contendo 49,2% de quilocalorias de gordura, 28,9% de carboidratos e 21,9% de proteína. As quatro dietas com alto teor de gordura tinham a mesma composição nutricional, exceto aditivos aromatizantes, a saber, queijo, bacon, chocolate ou baunilha. Cada dieta foi alternada diariamente, e os ratos mantiveram suas respectivas dietas durante 34 semanas consecutivas. A dieta com alto teor de gordura foi caloricamente rica em comparação com a dieta padrão (3,65 kcal/g vs. 2,95 kcal/g) devido à maior composição de gordura. A dieta com alto teor de gordura consistia em ácidos graxos saturados e insaturados, que forneciam 20% e 80% das calorias derivadas de gordura, respectivamente.

Os ratos foram alojados em gaiolas individuais em uma sala de ar limpo com controle ambiental a 23 (± 3)°C com um ciclo claro/escuro de 12 horas e umidade relativa de 60% (± 5%). Todos os experimentos e procedimentos foram realizados de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, publicado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (1996),²⁰ e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP, Botucatu, SP, Brasil, Protocolo: 861-2011).

Características gerais dos animais e perfis metabólicos e endócrinos

As características gerais dos animais e os perfis metabólicos e endócrinos foram avaliados de acordo com os seguintes parâmetros: peso corporal, gordura corporal (GC), índice de adiposidade (IA), consumo alimentar, ingestão de calorias,

eficiência alimentar, tolerância à glicose, resistência à insulina, perfil lipídico sérico e concentrações séricas de leptina e insulina. Foi aplicado um critério baseado no IA para determinar a obesidade. O IA é um método fácil e consistente utilizado por vários autores para avaliar a quantidade de GC em roedores.²¹⁻²³

O consumo alimentar e peso corporal foram medidos semanalmente. Foi determinada a ingestão calórica multiplicando o valor energético de cada dieta (g × kcal) e consumo alimentar semanal. Para analisar a capacidade dos animais de converter energia alimentar consumida em peso corporal, foi calculada a eficiência alimentar, dividindo o ganho total de peso corporal (g) pela ingestão energética total (Kcal).

Foi avaliada a tolerância à glicose pelo teste oral de tolerância à glicose uma semana antes da eutanásia. Após um jejum de seis horas, foram coletadas amostras de sangue por punção da ponta da cauda na linha de base e após administração intraperitoneal de solução de glicose a 30% (Sigma-Aldrich®, St Louis, MO, EUA), equivalente a 2,0 g/kg de peso corporal. Foram analisadas as concentrações de glicose no sangue a 0 minutos (linha de base) e aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos de infusão de glicose, utilizando um glicosímetro portátil (Accu-check Advantage; Roche Diagnostics Co., Indianápolis, IN, EUA). Foi avaliada a intolerância à glicose pela área sob a curva (AUC) para glicose.

Ao final do protocolo experimental, após jejum de 12 horas, os animais foram anestesiados (pentobarbital sódico 50 mg/kg, injeção intraperitoneal), decapitados e toracotomizados; os diferentes depósitos de gordura do tecido adiposo foram dissecadas e pesadas. Foi calculada a GC como a soma do peso dos depósitos de gordura individuais da seguinte maneira: GC = gordura epididimal + gordura retroperitoneal + gordura visceral. Foi calculado o IA com a seguinte fórmula: IA = (GC/peso corporal final) × 100. As amostras de sangue foram coletadas em tubos heparinizados, centrifugados a 3.000 × g por 10 minutos a 4°C e armazenados a -80°C para análise subsequente. Foram determinados triacilglicerol, colesterol total, concentrações de lipoproteína de alta (HDL) e baixa densidade (LDL) utilizando kits específicos (BIOCLIN®, Belo Horizonte, MG, Brasil). Os níveis hormonais de leptina e insulina foram determinados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando kits comercialmente disponíveis (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA).

Foi usado o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) como um índice de resistência à insulina, calculado de acordo com a fórmula: HOMA-IR = [glicose em jejum (mmol/L) × insulina em jejum (μU/mL)]/22,5.²⁴

Perfil cardiovascular

Foi avaliado também o perfil cardiovascular dos animais de acordo com os seguintes parâmetros: pressão arterial sistólica (PAS); morfologia do tecido cardíaco; expressão proteica miocárdica de colágeno tipo I, TIMP-1, TIMP-2 e leptina; e atividade da MMP-2.

Pressão arterial sistólica

Ao final do experimento, uma semana antes da eutanásia, foi medida a PAS em ratos conscientes utilizando o método não invasivo de manguito de cauda com um eletroesfigmomanômetro, Narco BioSystems® (International Biomedical, Austin, TX, EUA).²⁵ As pulsações arteriais foram registradas em um sistema computadorizado de aquisição de dados (Biopac Systems Inc., CA, EUA). Foi registrada a média de duas leituras para cada medida.

Estudo morfológico

Os corações foram removidos e dissecados após a eutanásia e a toracotomia. O peso dos átrios e do ventrículos esquerdo e direito e as suas respectivas relações com o peso corporal final foram determinados com a finalidade de avaliar a presença de remodelação cardíaca (i.e., a presença ou ausência de hipertrofia).

Níveis proteicos miocárdicos de colágeno tipo I, TIMP-1, TIMP-2 e leptina

O tecido do ventrículo esquerdo foi analisado por western blot para quantificar os níveis proteicos de colágeno tipo I, TIMP-1, TIMP-2 e leptina. Foram utilizadas seis amostras em cada grupo para garantir que todas as amostras fossem analisadas na mesma corrida de eletroforese com a finalidade de evitar variações entre géis. Resumidamente, amostras congeladas do ventrículo esquerdo foram homogeneizadas usando um dispositivo Polytron (Ika Ultra Turrax™ T25 Basic, Wilmington, EUA) em tampão de lise contendo 10 mM de Tris pH 7,4, 100 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1% dodecil de sódio sulfato de sódio (SDS), desoxicolato a 0,5% e inibidores da fosfatase e protease (Sigma-Aldrich). O homogenato foi centrifugado a 4°C durante 20 minutos a 12.000 rpm. Foi coletado o sobrenadante e o conteúdo total de proteínas foi determinado pelo método de Bradford. As amostras (50 μg) foram submetidas a eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida (SDS-PAGE) em géis de poliácridamida (6% ou 10%, dependendo do peso molecular da proteína). Após eletroforese, as proteínas foram eletro-transferidas para uma membrana de nitrocelulose (BioRad Biosciences; NJ, EUA). A membrana foi subsequentemente bloqueada (5% leite em pó desnatado, 10 mmol/L de Tris-HCl pH 7,6, 150 mmol/L de NaCl, e 0,1% Tween 20) durante 2 horas à temperatura ambiente e incubada com anticorpos específicos durante a noite a 4°C. Após isso, a membrana foi incubada durante 1,5 horas à temperatura ambiente com anticorpo secundário anti-coelho ou anti-camundongo conjugado com peroxidase (diluição 1:10.000) e subsequentemente incubada com quimioluminescência aumentada (Amersham Biosciences, NJ, USA) e detectado por autoradiografia. Foi realizada a análise de quantificação dos blots utilizando Scion Image software (Scion, baseado em NIH Image). Foram obtidos anticorpos monoclonais de camundongo para colágeno tipo I (1:10.000), TIMP-2 (1:1.000) e leptina (1:1.000) e anticorpos monoclonais de coelho para TIMP-1 (1:1.000) e β-actina (1:1.000) de Abcam (Cambridge, USA) e Cell Signaling (Danvers, USA), respectivamente. As bandas alvo foram normalizadas para a expressão da β-actina cardíaca.

Atividade da metaloproteinase-2 miocárdica

A atividade da MMP-2 miocárdica foi determinada conforme descrito por Tyagi et al.²⁶ Foram usadas seis amostras em cada grupo para garantir que todas as amostras fossem analisadas na mesma corrida de eletroforese para evitar variações entre géis. Resumidamente, os tecidos do ventrículo esquerdo foram homogeneizados em um tampão contendo: Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,2 M, Triton-X 0,1% e CaCl₂ 10 mM. O homogenato foi centrifugado a 4°C durante 20 minutos a 12.000 rpm. O sobrenadante foi coletado, e o conteúdo total de proteínas foi determinado pelo método de Bradford (Bradford 1976). As amostras foram diluídas em um tampão de aplicação contendo: 0,5 M Tris, pH 6,8, 100% glicerol e 0.05% azul de bromofenol. As amostras foram carregadas em poços de SDS-poliacrilamida a 8% contendo gelatina a 1%. Foi realizada a eletroforese em um dispositivo Bio-Rad a 80 V durante duas horas. O gel foi removido e lavado duas vezes com Triton-X-100 a 2,5% e subsequentemente lavado com 50 mM de Tris, pH 8,4. O gel foi subsequentemente incubado a 37°C durante a noite em uma solução de ativação contendo 50 mM de Tris, pH 8,4, 5 mM de CaCl₂ e ZnCl₂. A coloração foi realizada durante 2 horas com azul de Coomassie a 0,5%, e a descoloração foi realizada com metanol a 30% e ácido acético a 10% até que bandas claras fossem observadas sobre um fundo escuro. Os géis foram fotografados, e a intensidade da ação gelatinolítica (bandas claras) foi analisada em UVP, UV e um analisador de imagem White Darkhon.

Análise estatística

Antes da análise estatística, todos os dados foram testados quanto à normalidade usando o teste Shapiro-Wilk. Os

resultados foram expressos como média \pm desvio padrão e submetidos ao teste t de Student para amostras independentes. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis colágeno I, MMP-2, TIMP e leptina. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando SigmaStat para Windows (Versão 3,5). O nível de significância considerado foi de 5 % ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Características gerais dos animais

As características gerais dos animais encontram-se na Tabela 1. O peso corporal final; os depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal e visceral; a GC total; e o IA foram significativamente mais altos no grupo obeso do que no grupo controle. Durante o período experimental, os animais no grupo obeso consumiram menos comida e calorias do que os animais do grupo controle; no entanto, a eficiência alimentar foi maior nos animais obesos.

Perfis metabólicos e endócrinos

Os perfis metabólicos e endócrinos estão resumidos na Figura 1. A obesidade a longo prazo induzida por alto teor de gordura levou a alterações metabólicas e hormonais significativas. Houve um aumento significativo na AUC de glicose, bem como nos níveis de insulina e leptina no grupo obeso, em comparação com o controle. Os animais obesos apresentaram um aumento da AUC, insulina sérica e HOMA-IR. As medidas séricas de glicose, triacilglicerol, colesterol total, HDL e LDL foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 1 – Características gerais dos animais

Variáveis	Grupos		Valor de p
	Controle (n = 20)	Obeso (n = 21)	
PCI (g)	151 \pm 11	151 \pm 11	0,290
PCF (g)	480 \pm 51	534 \pm 58	0,009
Gordura epididimal (g)	9,3 \pm 2,3	14,2 \pm 3,4	< 0,001
Gordura epididimal/100g PCF	1,9 \pm 0,5	2,7 \pm 0,6	< 0,001
Gordura retroperitoneal (g)	10,5 \pm 3,3	21,7 \pm 5,9	< 0,001
Gordura retroperitoneal/100g PCF	2,2 \pm 0,7	4,1 \pm 1,1	< 0,001
Gordura visceral (g)	6,3 \pm 1,4	11,2 \pm 4,2	< 0,001
Gordura visceral/100g PCF	1,3 \pm 0,3	2,1 \pm 0,8	< 0,001
GC (g)	26,1 \pm 6,2	47,2 \pm 12,3	< 0,001
Índice de adiposidade	5,6 \pm 0,9	8,8 \pm 1,6	< 0,001
Consumo alimentar (g/dia)	22,8 \pm 2,1	17,0 \pm 2,3	< 0,001
Ingestão calórica (kcal)	67,4 \pm 6,3	62,1 \pm 8,2	0,03
Eficiência alimentar (%)	2,1 \pm 0,2	2,7 \pm 0,2	< 0,001

Valores são média \pm desvio padrão. GC: gordura corporal; PCF: peso corporal final; PCI: peso corporal inicial. Teste t de Student.

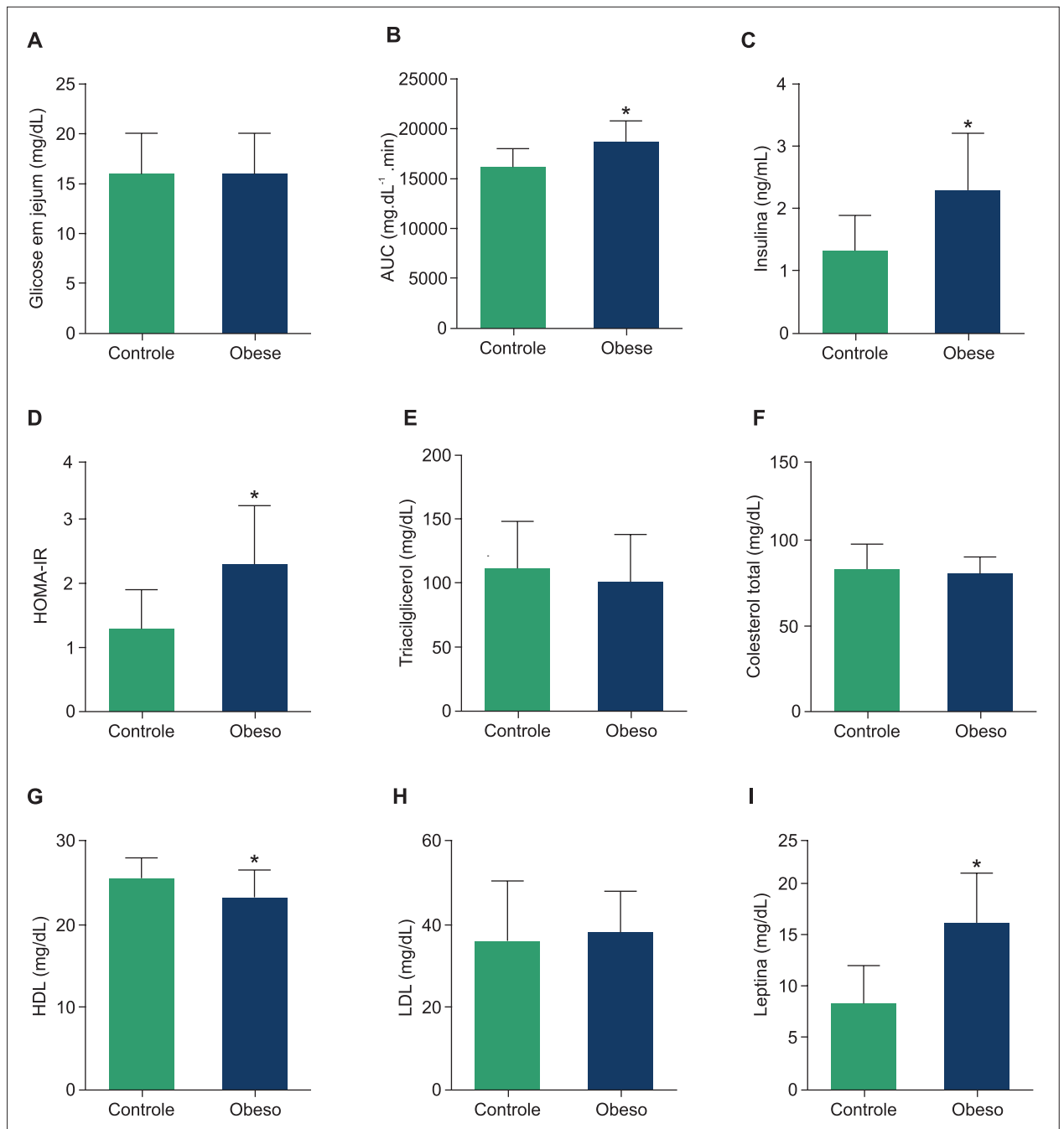


Figura 1 – Perfil metabólico e endócrino. (A) Glicose em jejum, (B) Área sob a curva (AUC) do teste intraperitoneal de tolerância à glicose, (C) insulina, (D) modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), (E) triacilglicerol, (F) colesterol total, (G) lipoproteína de alta densidade (HDL), (H) lipoproteína de baixa densidade (LDL) e (I) leptina em ratos controles e obesos. (n = 15 – 21 por grupo). Dados são apresentados como média ± desvio padrão; teste t de Student. *: p < 0,05.

Pressão arterial sistólica e perfil morfológico cardíaco

A Tabela 2 demonstra que a PAS foi mais alta nos animais obesos, e não houve diferenças significativas entre os grupos para quaisquer parâmetros estudados em relação ao perfil morfológico, exceto no ventrículo direito, sugerindo que a obesidade não desencadeou hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Níveis proteicos miocárdicos de colágeno tipo I, TIMP-1, TIMP-2 e leptina

A Figura 2 demonstra que a obesidade promoveu uma redução dos níveis proteicos do colágeno tipo I, TIMP-1 e TIMP-2; no entanto, houve um aumento dos níveis proteicos de leptina no grupo obeso em comparação ao grupo controle.

Tabela 2 – Pressão arterial sistólica e perfil morfológico cardíaco

Variáveis	Grupos		Valor de p
	Controle (n = 20)	Obeso (n = 21)	
PAS	127 ± 11,0	134 ± 12,0	0,04
Coração (g)	1,10 ± 0,10	1,17 ± 0,13	0,06
PA (g)	0,093 ± 0,018	0,094 ± 0,021	0,80
PVE (g)	0,81 ± 0,09	0,82 ± 0,10	0,62
PVD (g)	0,22 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,04
PA/PCF. 10 ⁻³	0,20 ± 0,03	0,18 ± 0,03	0,14
PVE /PCF. 10 ⁻³	1,72 ± 0,11	1,71 ± 0,12	0,44
PVD/PCF. 10 ⁻³	0,48 ± 0,09	0,47 ± 0,05	0,64

Valores são médias ± desvio padrão. PA: peso atrial; PAS: pressão arterial sistólica; PCF: peso corporal final; PVD: peso do ventrículo direito; PVE: peso do ventrículo esquerdo; relações PA/PCF; PVE/PCF; PVD/PCF; 10⁻³ = 0,001. Teste t de Student.

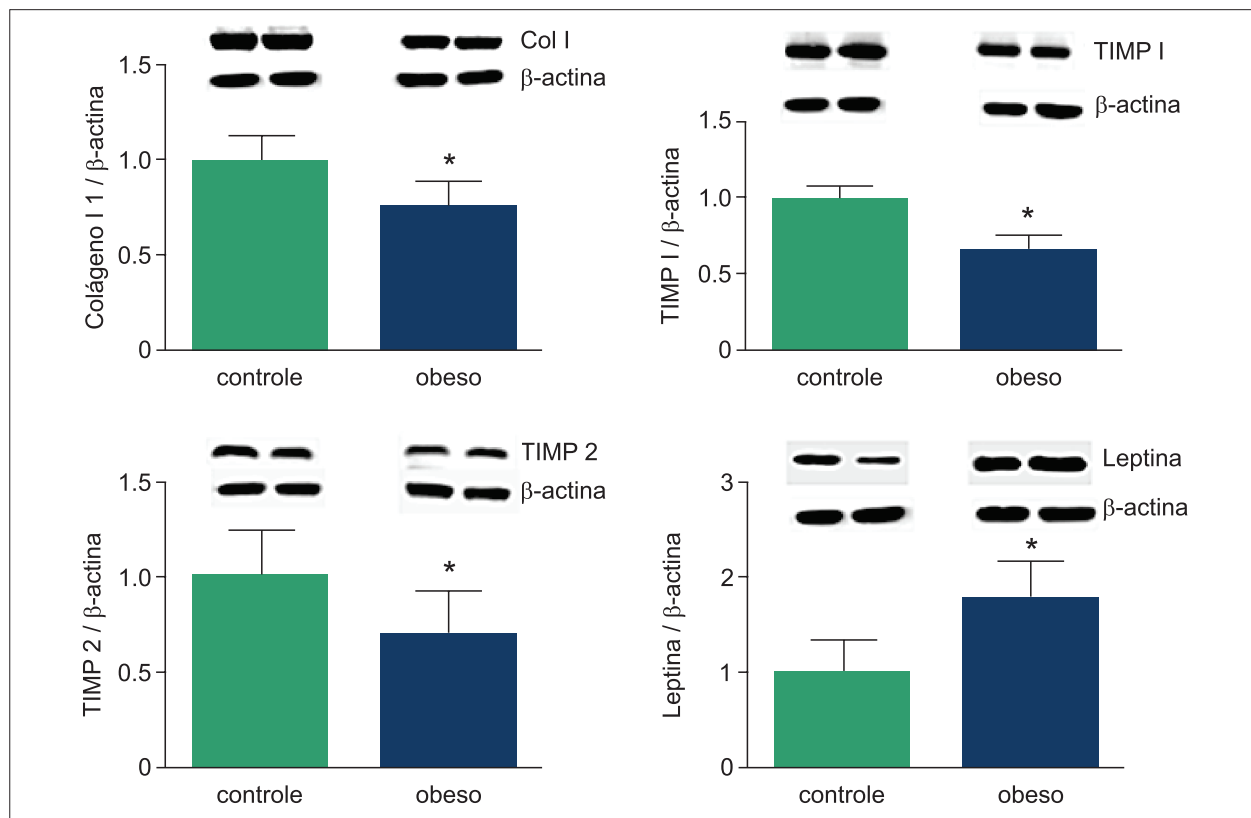


Figura 2 – Western blots representativos e quantificação de colágeno miocárdico tipo I, TIMP-1, TIMP-2 e leptina de ratos controles e obesos (n = 6 por grupo). As bandas dos western blot foram normalizadas para β-actina. Dados são apresentados como média ± desvio padrão; teste t de Student. *: p < 0,05.

Atividade de MMP-2 miocárdica

A Figura 3 mostra a identificação de duas bandas fracas de degradação correspondentes à MMP-2 no gel de eletroforese: a MMP-2 inativa (pró-MMP-2) com um peso molecular de aproximadamente 72 kDa e MMP-2 ativa com um peso molecular de aproximadamente 64 kDa. Entre as duas bandas mencionadas, foi possível identificar a banda forte

da degradação intermediária da MMP-2. Houve um aumento significativo na MMP-2 nos animais obesos.

Associação linear entre variáveis cardíacas

A Tabela 3 demonstra que houve uma correlação significativa entre a redução do colágeno tipo I e o aumento da atividade da MMP-2, bem como entre a elevação da

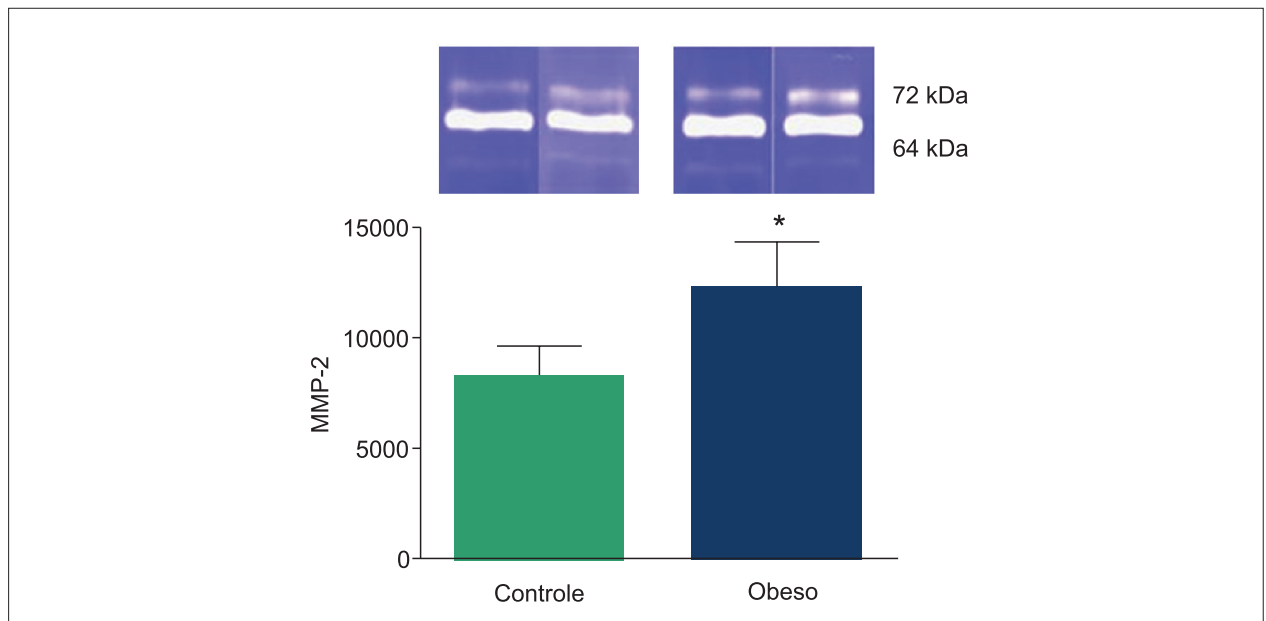


Figura 3 – Relação entre MMP-2 ativa (ativa e ativa intermediária) e inativa em ratos controles e obesos (n = 6 por grupo). MMP-2 inativa = 72 kDa e MMP-2 ativa = 64 kDa. Dados são apresentados como média ± desvio padrão; teste t de Student. *: p < 0,05.

atividade da MMP-2 e a leptina. Além disso, foi observada uma correlação entre o aumento da MMP-2 e a redução do TIMP-1 e -2, bem como entre a redução do TIMP-1 e o aumento dos níveis proteicos de leptina.

Discussão

O presente estudo visou investigar se a redução do colágeno tipo I está associada ao aumento da atividade da MMP-2 e a níveis elevados de leptina no miocárdio de ratos obesos. Os resultados principais confirmaram esta hipótese.

A alimentação contínua com uma dieta com alto teor de gordura foi eficaz para promover a obesidade em 34 semanas, uma vez que os ratos apresentaram níveis mais elevados de peso corporal, gordura e IA em comparação aos ratos alimentados com uma dieta padrão; tais dados corroboram outros estudos.^{27,28}

As principais causas da obesidade são: o suprimento mais abundante de alimentos, a maior ingestão de alimentos palatáveis e densos em energia e a redução do gasto energético. A dieta com alto teor de gordura utilizada no presente estudo era rica em ácidos graxos mono e poliinsaturados com um conteúdo energético de 3,65 kcal/g, enquanto a dieta padrão dada ao grupo controle consistia em 2,95 kcal/g, gerando uma diferença de 24% em conteúdo calórico. Outros autores têm demonstrado que o consumo de uma dieta com alto teor de gordura promove menos saciedade e assim aumenta a ingestão de alimentos.²⁹

Esses dados diferem dos nossos resultados, visto que os animais obesos ingeriram uma quantidade menor de alimentos e calorias em comparação ao controle. No entanto, a eficiência alimentar era mais alta nos ratos obesos, provavelmente devido ao efeito térmico do alimento. A gordura alimentar

Tabela 3 – Associação linear entre variáveis cardíacas

Associação	Coefficiente de correlação	Valor de p
Colágeno I × MMP-2	-0,723	0,008
MMP-2 × Leptina	0,766	0,004
MMP-2 × TIMP-1	-0,815	0,001
MMP-2 × TIMP-2	-0,597	0,040
TIMP-1 × Leptina	-0,656	0,020
TIMP-2 × Leptina	-0,273	0,390

Valores são médias ± desvio padrão. PA: peso atrial; PAS: pressão arterial sistólica; PCF: peso corporal final; PVD: peso do ventrículo direito; PVE: peso do ventrículo esquerdo; relações PA/PCF; PVE/PCF; PVD/PCF; 10⁻³ = 0,001. Teste t de Student.

requer menos energia (2% – 3%) para ser metabolizada, e a gordura excessiva é, portanto, facilmente depositada na forma de triglicerídeos nos adipócitos, resultando em obesidade.³⁰

Vários estudos têm relatado algumas comorbidades relacionadas à obesidade^{29,31,32} tais como intolerância à glicose, resistência à insulina, dislipidemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e hipertensão arterial. No presente estudo, os animais obesos apresentaram maior AUC no teste oral de tolerância à glicose e maiores níveis séricos de insulina que os controles, indicando que a obesidade promoveu intolerância à glicose e hiperinsulinemia. A intolerância à glicose, associada ao aumento da insulina sérica, indicou que os ratos obesos apresentaram resistência à ação da insulina. Estes resultados são ainda corroborados pelo aumento do HOMA-IR nos ratos obesos. Todos estes achados estão de acordo com relatos prévios que utilizaram ratos alimentados com uma dieta com

alto teor de gordura insaturada.^{13,27,28,33} Diversos estudos têm mostrado que a obesidade induzida por uma dieta com alto teor de gordura leva à dislipidemia,^{19,34,35} devido a mudanças em triacilglicerol, LDL ou HDL. Em nosso estudo, foi observada a redução dos níveis séricos de HDL. A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, que participa do balanço energético, por meio da regulação da ingestão de alimentos e da oxidação de lipídios,³⁶ e da biologia dos colágenos.^{5,14-16}

Em relação aos efeitos da obesidade no sistema cardiovascular, a obesidade não promoveu remodelação cardíaca do ventrículo esquerdo. No entanto, a PAS aumentou nos animais obesos. Visto que o controle da PAS envolve o sistema neuro-humoral, como o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, os quais são aumentados na obesidade,³⁷ pode-se inferir que o sistema neuro-humoral é ativado em animais obesos. Este achado está em acordo com alguns pesquisadores anteriores que investigaram a PAS em animais obesos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura³⁸ e em desacordo com outros.²⁷

O objetivo principal deste estudo foi investigar se o aumento da atividade da MMP-2 pela leptina é responsável pela redução do colágeno miocárdico tipo I em ratos obesos. Os resultados desta investigação indicaram que houve uma redução dos níveis proteicos do colágeno tipo I acompanhada por um aumento da atividade da MMP-2 e dos níveis proteicos da leptina e uma redução dos níveis proteicos de TIMP-1 e TIMP-2 no coração. Como previamente referido, poucos estudos têm avaliado o comportamento do colágeno tipo I no miocárdio de animais com obesidade induzida por uma dieta com alto teor de gordura; enquanto Carroll e Tyaggi¹² e Martínez-Martínez³⁹ verificaram um aumento, Silva et al.,¹³ verificou uma redução do colágeno miocárdico tipo I.

As alterações no colágeno miocárdico podem resultar de uma elevação da síntese ou uma diminuição da degradação. Os dados deste estudo demonstraram que a degradação do colágeno tipo I pode ter prevalecido em ratos obesos, considerando que houve uma associação significativa entre o colágeno tipo I reduzido e o aumento da atividade da MMP-2. Embora alguns estudos indiquem que o aumento da atividade da MMP-2 melhora a síntese de colágeno,⁴⁰ a maioria das informações na literatura indica o comportamento oposto, i.e., o aumento da atividade da MMP-2 promove a degradação do colágeno tipo I.^{5,39,41} Embora Martínez-Martínez et al.,³⁹ e Zibadi et al.,¹⁴ tenham verificado que a leptina reduziu a atividade da MMP-2 *in vitro*, outros estudos têm demonstrado que a leptina aumenta a atividade da MMP-2^{5,15,16} e os nossos resultados corroboram ainda mais este último achado. Portanto, a elevação da MMP-2 pode ter sido consequente ao aumento da leptina cardíaca, porque houve uma estreita associação entre estas duas variáveis, embora esses achados não necessariamente reflitam uma relação de causa e efeito. Apesar disso, vários estudos têm relatado uma relação direta entre a leptina e a atividade da MMP-2 em cardiomiócitos.^{5,15,16}

Apesar do fato que o aumento da atividade da MMP está associado à elevação da leptina cardíaca, outro fator modificante dessa enzima é o comportamento dos TIMP. Os resultados do presente estudo demonstraram uma redução dos níveis proteicos de TIMP-1 e TIMP-2 em animais obesos, que pode ter influenciado o aumento da MMP-2, uma vez que houve

uma associação significativa entre MMP-2 e TIMP-1 e TIMP-2. A redução do TIMP-1 pode estar relacionada ao aumento da leptina, uma vez que houve uma associação significativa entre estas variáveis. Este achado é consistente com Schram et al., que verificaram uma redução substancial na expressão do mRNA de TIMP-1 após a elevação das concentrações da leptina em células cardíacas cultivadas.¹⁵ Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avalia a associação entre colágeno tipo I, leptina, MMP-2 e TIMP-1 e TIMP-2 no miocárdio de animais obesos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura insaturada. No entanto, outras análises são necessárias para confirmar a relação de causa e efeito.

Conclusão

Os achados confirmaram a hipótese de que a redução do colágeno tipo I está associada ao aumento da atividade da MMP-2, que está, por sua vez, ligada à elevação da leptina no miocárdio de ratos obesos. Este estudo permitiu a avaliação de mediadores envolvidos na remodelação cardíaca, os quais podem desencadear a função cardíaca comprometida na obesidade. A identificação desses fatores deletérios pode facilitar possíveis alvos terapêuticos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva-Bertani DCT, Padovani CR, Cicogna AC; Obtenção de dados: Silva-Bertani DCT, Vileigas DF, De Tomasi LC, Campos DHS, Deus AF, Freire PP, Alves CAB; Análise e interpretação dos dados: Silva-Bertani DCT, Vileigas DF, Mota GAF, Souza SLB, De Tomasi LC, Campos DHS, Deus AF, Freire PP, Alves CAB, Cicogna AC; Análise estatística: Silva-Bertani DCT, Padovani CR, Cicogna AC; Obtenção de financiamento: Silva-Bertani DCT, Cicogna AC; Redação do manuscrito: Silva-Bertani DCT, Vileigas DF, Mota GAF, Souza SLB, Cicogna AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva-Bertani DCT, Vileigas DF, Mota GAF, Souza SLB, Cicogna AC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP (2010/14208-4 e 2011/12165-9).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Danielle Cristina Tomaz da Silva-Bertani pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o número de protocolo 861-2011. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. World Health Organization.(WHO). Fact sheets: Obesity and overweight (Internet). (Cited 2018 Jan 18). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Bhurosy T, Jeewon R. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status? *Scient World J*. 2014;2014:964236.
3. Hall ME, Harmancey R, Stec DE. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J Cardiol*. 2015;7(9):511–24.
4. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19(2):173–85.
5. Berg G, Schreier L, Miksztovcz V. Circulating and adipose tissue matrix metalloproteinases in cardiometabolic risk environments: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;17(2):79–87.
6. Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira ALA, Paiva SA, Zornoff LM et al. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão e volume no coração de ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):126-30.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K et al. Junções celulares, adesão celular e matriz extracelular. In: Alberts B. *Biologia molecular da célula*. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. 1131–204 p.
8. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. MEC remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):568–75.
9. Szczepny W, Szczepanek J, Tretyn A, Dębrowiecki S, Szmytkowski J, Polak J. An analysis of the expression of collagen I and III genes in the fascia of obese patients. *J Surg Res*. 2015 May;195(2):475–80.
10. Lancha A, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Sáinz N, Ramírez B, et al. Osteopontin deletion prevents the development of obesity and hepatic steatosis via impaired adipose tissue matrix remodeling and reduced inflammation and fibrosis in adipose tissue and liver in mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e98398.
11. Minullina IR, Alexeyeva NP, Anisimov SV, Puzanov MV, Kozlova SN, Sviryaev Y V, et al. Transcriptional changes in bone marrow stromal cells of patients with heart failure. *Cell Cycle*. 2014;13(9):1495–500.
12. Carroll JF, Tyagi SC. Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):692–8.
13. Silva DCT da, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Campos DHS de, Nascimento AF do, Oliveira Junior SA de, et al. Influence of term of exposure to high-fat diet-induced obesity on colágeno miocárdico tipo I and III. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):157–63.
14. Zibadi S, Cordova F, Slack EH, Watson RR, Larson DF. Leptin's regulation of obesity-induced cardiac extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc Toxicol*. 2011;11(4):325–33.
15. Schram K, De Girolamo S, Madani S, Munoz D, Thong F, Sweeney G. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. *Cell Mol Biol Lett*. 2010;15(4):551–63.
16. Schram K, Ganguly R, No EK, Fang X, Thong FSL, Sweeney G. Regulation of MT1-MMP and MMP-2 by leptin in cardiac fibroblasts involves Rho/ROCK-dependent actin cytoskeletal reorganization and leads to enhanced cell migration. *Endocrinology*. 2011;152(5):2037–47.
17. Deus AF, Vileigas DF, Silva DCT, Tomasi LC, Campos DHS, Okoshi K, et al. Cardiac function and intracellular Ca²⁺ handling proteins are not impaired by high-saturated-fat diet-induced obesity. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(6):e8085.
18. Jacobsen BB, Leopoldo APL, Cordeiro JP, Campos DHS de, Nascimento AF do, Sugizaki MM, et al. Cardiac, Metabolic and Molecular Profiles of Sedentary Rats in the Initial Moment of Obesity. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):432-9.
19. Vileigas DF, de Deus AF, da Silva DCT, de Tomasi LC, de Campos DHS, Adorni CS, et al. Saturated high-fat diet-induced obesity increases adenylate cyclase of myocardial β -adrenergic system and does not compromise cardiac function. *Physiol Rep*. 2016;4(17):pii e12914.
20. National Institute of Health. Guide for the care and use of laboratory animals. [Contract NOI-RR-2-2135]. Bethesda: Animal Resources Program. Division of Research Resources;1985.
21. Rodríguez-Calvo R, Girona J, Alegret JM, Bosquet A, Ibarretxe D, Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R173–84.
22. Zhang J, Qiao C, Chang L, Guo Y, Fan Y, Villacorta L, et al. Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157372.
23. Aasum E, Khalid AM, Gudbrandsen OA, How O-J, Berge RK, Larsen TS. Fenofibrate modulates cardiac and hepatic metabolism and increases ischemic tolerance in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(1):201–9.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
25. Santos PP Dos, Rafacho BPM, Gonçalves A de F, Jaldin RG, Nascimento TB do, Silva MAB, et al. Vitamin D induces increased systolic arterial pressure via vascular reactivity and mechanical properties. *PLoS One*. 2014;9(6):e98895.
26. Tyagi SC, Matsubara L, Weber KT. Direct extraction and estimation of collagenase(s) activity by zymography in microquantities of rat myocardium and uterus. *Clin Biochem*. 1993;26(3):191–8.
27. Nascimento AF, Luvizotto RAM, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Seiva FR, Justulin LA, et al. Long-term high-fat diet-induced obesity decreases the cardiac leptin receptor without apparent lipotoxicity. *Life Sci*. 2011;88(23–24):1031–8.
28. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Sugizaki MM, Bruno A, Nascimento AF, Luvizotto RAM, et al. Disfunção miocárdica e alterações no trânsito de cálcio intracelular em ratos obesos. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):232–40.
29. Carroll JF, Zenebe WJ, Strange TB. Cardiovascular function in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2006;48(1):65–72.
30. Jéquier E. Pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26 Suppl 2:S12-7.
31. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133–42.
32. Relling DP, Esberg LB, Fang CX, Johnson WT, Murphy EJ, Carlson EC, et al. High-fat diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. *J Hypertens*. 2006;24(3):549–61.
33. Omar B, Pacini C, Ahrén B. Differential development of glucose intolerance and pancreatic islet adaptation in multiple diet induced obesity models. *Nutrients*. 2012;4(10):1367–81.
34. Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM, do Nascimento AF, de Campos DHS, Luvizotto R de AM, et al. Involvement of L-type calcium channel and SERCA2a in myocardial dysfunction induced by obesity. *J Cell Physiol*. 2011;226(11):2934–42.
35. Ferron AJT, Jacobsen BB, Sant'Ana PG, de Campos DHS, de Tomasi LC, Luvizotto R de AM, et al. Cardiac Dysfunction Induced by Obesity Is Not Related to β -Adrenergic System Impairment at the Receptor-Signalling Pathway. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138605.

Artigo Original

36. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res.* 2007;101(6):545–59.
37. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 1996;45(2):235–40.
38. Fitzgerald SM, Henegar JR, Brands MW, Henegar LK, Hall JE. Cardiovascular and renal responses to a high-fat diet in Osborne-Mendel rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(2):R547-52.
39. Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Valero-Muñoz M, Bartolomé MV, Ballesteros S, Luaces M, et al. Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: potential role in obesity. *J Hypertens.* 2014;32(5):1104–14; discussion 1114.
40. Hori Y, Kashimoto T, Yonezawa T, Sano N, Saitoh R, Igarashi S, et al. Matrix metalloproteinase-2 stimulates collagen-I expression through phosphorylation of focal adhesion kinase in rat cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;303(9):C947-53.
41. Laviades C, Varo N, Fernández J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, et al. Abnormalities of the extracellular degradation of colágeno tipo I in essential hypertension. *Circulation.* 1998;98(6):535–40.



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

Avaliação da Dinâmica do Acoplamento da Condução Atrioventricular à Variação dos Intervalos RR em Atletas e Indivíduos Sedentários

Assessing Dynamic Atrioventricular Conduction Time to RR-interval Coupling in Athletes and Sedentary Subjects

Paulo Roberto Benchimol-Barbosa,^{1,2}  Olivassé Nasario-Junior,² Jurandir Nadal²

Hospital Universitário Pedro Ernesto,¹ Coordenação Clínica, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O tempo de condução atrioventricular (TCAV) é influenciado pelo estímulo autonômico e sujeito a remodelação fisiológica.

Objetivo: Avaliar a variabilidade da TCAV batimento-a-batimento e o intervalo RR em atletas e indivíduos sedentários saudáveis.

Métodos: Vinte adultos, incluindo 10 indivíduos sedentários saudáveis (controles) e 10 corredores de elite de longa distância (atletas), com idade, peso e altura ajustados foram submetidos à avaliação do equivalente metabólico máximo (MET) e registro de ECG em repouso supino de 15 minutos sete dias depois. O intervalo entre os picos da onda P e da onda R definiu o TCAV. Foram calculadas a média (M) e o desvio padrão (DP) de intervalos RR consecutivos (RR) e TCAV acoplados, bem como as linhas de regressão de RR vs. TCAV (RR-TCAV). A condução AV concordante foi definida como o *slope* RR-AVCT positivo e, caso contrário, discordante. Um modelo de regressão linear multivariada foi desenvolvido para explicar o MET com base nos parâmetros de variabilidade do TCAV e intervalo RR. Nível de significância: 5%.

Resultados: Nos atletas, os valores de M-RR e DP-RR foram maiores que nos controles, enquanto M-TCAV e DP-TCAV não foram. Os *slopes* RR-TCAV foram, respectivamente, $0,038 \pm 0,022$ e $0,0034 \pm 0,017$ ($p < 0,05$). Utilizando um valor de corte de 0,0044 (AUC $0,92 \pm 0,07$; $p < 0,001$), o *slope* RR-TCAV mostrou 100% de especificidade e 80% de sensibilidade. Em um modelo multivariado, o *slope* DP-RR e RR-TCAV foram variáveis explicativas independentes do MET (razão F: 17,2; $p < 0,001$), apresentando especificidade de 100% e sensibilidade de 90% (AUC: $0,99 \pm 0,02$; $p < 0,001$).

Conclusão: Em corredores de elite, o acoplamento dinâmico de TCAV para intervalo RR apresenta condução AV discordante espontânea, caracterizada por *slope* na linha de regressão TCAV negativa vs. intervalo RR. O desvio padrão dos intervalos RR e o *slope* da linha de regressão do TCAV vs. intervalo RR são variáveis explicativas independentes do MET. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):71-77)

Palavras-chave: Atletas; Adultos; Treinamento de Resistência; Aptidão Física; Remodelação Ventricular; Sedentarismo; Eletrocardiografia/métodos; Ventrículos do Coração; Função Ventricular.

Abstract

Background: Atrioventricular conduction time (AVCT) is influenced by autonomic input and subject to physiological remodeling.

Objective: To evaluate beat-by-beat AVCT and RR-interval variability in athletes and healthy sedentary subjects.

Methods: Twenty adults, including 10 healthy sedentary (Controls) and 10 elite long-distance runners (Athletes), age, weight and height-adjusted, underwent maximal metabolic equivalent (MET) assessment, and 15-min supine resting ECG recording seven days later. The interval between P-wave and R-wave peaks defined the AVCT. Mean (M) and standard deviation (SD) of consecutive RR-intervals (RR) and coupled AVCT were calculated, as well as regression lines of RR vs. AVCT (RR-AVCT). Concordant AV conduction was defined as positive RR-AVCT slope and discordant otherwise. A multivariate linear regression model was developed to explain MET based on AVCT and RR-interval variability parameters. Significance-level: 5%.

Results: In Athletes, M-RR and SD-RR values were higher than in Controls, whereas M-AVCT and SD-AVCT were not. RR-AVCT slopes were, respectively, 0.038 ± 0.022 and 0.0034 ± 0.017 ($p < 0.05$). Using a cut-off value of 0.0044 (AUC 0.92 ± 0.07 ; $p < 0.001$), RR-AVCT slope showed 100% specificity and 80% sensitivity. In a multivariate model, SD-RR and RR-AVCT slope were independent explanatory variables of MET (F-ratio: 17.2; $p < 0.001$), showing 100% specificity and 90% sensitivity (AUC 0.99 ± 0.02 ; $p < 0.001$).

Correspondência: Paulo Roberto Benchimol-Barbosa •

Hospital Universitário Pedro Ernesto – Boulevard Vinte e Oito de setembro, 77, Gabinete da Direção Geral, Térreo. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: ecgar@yahoo.com, benchimol@globo.com

Artigo recebido em 30/04/2019, revisado em 02/07/2019, aceito em 01/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190281>

Conclusion: In elite runners, AVCT to RR-interval dynamic coupling shows spontaneous discordant AV conduction, characterized by negative AVCT vs. RR-interval regression line slope. RR-intervals standard deviation and AVCT vs. RR-interval regression line slope are independent explanatory variables of MET. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):71-77)

Keywords: Athletes; Adults; Resistance Training; Physical Fitness; Ventricular Remodeling; Sedentarism; Electrocardiography/methods; Heart Ventricles; Ventricular Function.

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

Introdução

A adaptação cardíaca secundária à aptidão física se reflete na remodelação mecânica, elétrica e autonômica do coração, como consequência de repetidas atividades de alta demanda. Atletas bem treinados costumam apresentar discreto ganho de massa ventricular, aumento da amplitude da onda do ECG, repolarização precoce, redução da frequência cardíaca em repouso e aumento da variabilidade da frequência cardíaca, relacionados ao status de condicionamento.¹⁻⁷

Particularmente, a maior parte do remodelamento autonômico do coração em atletas bem condicionados é consequência do aumento do tônus vagal e redução da estimulação simpática sobre os nós sinusal e atrioventricular (AV).^{1,6} Embora o aumento do tônus vagal possa ser detectado diretamente pela medida da frequência cardíaca em repouso, diferenciar os efeitos do aumento da atividade parassimpática sobre o nó sinusal daqueles sobre o nó AV ao ECG de superfície pode não ser tão simples.

Frequentemente, atletas de alta demanda apresentam remodelamento do nó AV, caracterizado por vários graus de bloqueio de condução AV, ritmo atrial ou juncional baixo não-sinusal e, mais raramente, bloqueio AV completo.⁸⁻¹⁰ Esses distúrbios da condução AV dependem do status do condicionamento físico e estão relacionados não apenas ao aumento da atividade parassimpática sobre o nó AV, mas também ao remodelamento secundário das fibras do nó AV e ao acoplamento célula a célula.¹¹⁻¹³

Embora os distúrbios da condução AV tenham sido documentados repetidamente em atletas, a adaptação dinâmica da condução AV ao ciclo cardíaco nessa população ainda precisa de esclarecimentos. Na população geral, a duração AV varia dinamicamente de acordo com a duração do intervalo RR, caracterizando um efeito semelhante a uma sanfona. Entretanto, em atletas, o remodelamento autonômico pode influenciar a adaptação dinâmica da condução AV ao intervalo RR, expressa em um comportamento paradoxal da condução AV em resposta a variações dos intervalos RR ao longo do tempo.

O presente estudo avaliou as variabilidades do tempo de condução AV (TCAV) batimento por batimento e do intervalo RR em corredores de elite e indivíduos sedentários saudáveis, em repouso, com o objetivo de avaliar o efeito do status da aptidão física na duração do acoplamento espontâneo de TCAV ao intervalo RR.

Métodos

Informações detalhadas sobre o protocolo do estudo, aprovação do Comitê de Ética e aquisição de dados do ECG

foram descritas em outro artigo.⁶ O presente estudo analisou dados brutos de ECG de alta resolução do banco de dados de ECG do Programa de Engenharia Biomédica, utilizando uma nova técnica para extração do tempo de condução atrioventricular e intervalos RR.¹⁴ O procedimento de amostragem de dados foi descrito em outro artigo.⁶

A população do estudo foi composta por 20 voluntários divididos em dois grupos: 'Atleta', composto por dez corredores de elite de longa distância ($\geq 16,0$ equivalentes metabólicos máximos [MET]) calculados como o consumo máximo de oxigênio obtido durante o teste de estresse dividido por $3,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, [média \pm DP] $19,5 \pm 1,3$ MET; idade $25,1 \pm 7,1$ anos) e 'Controle', constituído por dez voluntários sedentários saudáveis do sexo masculino ($\leq 11,5$ MET; $8,7 \pm 1,9$ MET; idade $29,0 \pm 5,4$ anos). Vale ressaltar que o termo 'MET' é empregado ao longo do texto como o equivalente metabólico máximo alcançado durante o teste de estresse. O programa de treinamento dos atletas consistiu em seis a oito sessões de treinamento / semana; 90 a 120 min / sessão; 90 a 110 km / semana. A detecção das ondas e do ponto fiducial foi realizada no ECG realizado com derivações XYZ de Frank modificadas em posição supina em repouso, usando filtro passa-baixa a 15 Hz (Butterworth, 4ª ordem). Para a análise da duração do intervalo RR, artefatos e batimentos ectópicos foram adequadamente excluídos.^{15,16}

A distância entre o pico da onda P e o pico da onda R em batimentos normais definiu o intervalo PR-pico e foi utilizada para analisar a adaptação instantânea do TCAV ao ciclo cardíaco.¹⁴ O acoplamento PR-pico a intervalos RR foi avaliado batimento a batimento durante todo o registro do ECG, utilizando a derivação que mostra a onda P mais alta, geralmente a derivação Y. O intervalo RR foi avaliado como o tempo entre os picos das ondas R de dois batimentos normais consecutivos. O intervalo PR-pico foi avaliado imediatamente antes do segundo batimento do respectivo intervalo RR. Para cada indivíduo, foi calculada a média (M) e o desvio padrão (DP) de todos os intervalos RR normais consecutivos (M-RR e DP-RR) e o respectivo intervalo PR-pico (M-TCAV e DP-TCAV). Os intervalos PR-pico foram correlacionados com os respectivos intervalos RR e o slope (inclinação) das linhas de regressão foi calculado (RR-TCAV_{slope}).

Análise Estatística

As variáveis foram expressas como média \pm DP ou mediana e variação interquartil, quando apropriado. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e todas as variáveis analisadas tiveram sua premissa de normalidade aceita. As variáveis foram comparadas entre os grupos usando o teste *t* de Student não pareado. Para avaliar os melhores

valores de corte, as curvas ROC foram calculadas a partir do *slope* das linhas de regressão (TCAV vs. intervalo RR) em ambos os grupos. Um modelo de regressão linear multivariada foi desenvolvido para explicar o MET com base em parâmetros significativos de TCAV e intervalo RR. O coeficiente de correlação de Pearson *r* foi testado quanto à significância (o nível de significância adotado foi de 5%). Uma condução AV concordante foi arbitrariamente definida quando TCAV e intervalo RR aumentam e diminuem na mesma direção, em ciclos cardíacos consecutivos e, de outro modo, foi discordante. O TCAV foi avaliado como intervalo de PR pico.

O procedimento de reamostragem bootstrap foi empregado em duas abordagens complementares para investigar a validade o modelo multivariado. Na primeira abordagem, 1.100 repetições com substituição foram realizadas em toda a amostra de ambos os grupos para avaliar estimativas médias e DP de variáveis independentes. Em uma segunda abordagem, os dois grupos foram divididos em um grupo de teste, composto por 67% dos indivíduos de cada grupo, e um grupo de validação, com os 33% restantes. O MET estimado pelo modelo multivariado foi utilizado para classificar Controles e Atletas em todos os conjuntos de procedimentos de *bootstrap*. Os sinais brutos de ECG foram processados utilizando programas personalizados, escritos na linguagem Matlab R2007a (The MathWorks, Inc). A análise estatística foi realizada utilizando o MS-Excel 360 (Microsoft Corporation) e Medcalc versão 11 (Medcalc Software bvba). O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.

Resultados

Os atletas apresentaram valores de M-RR e DP-RR significativamente maiores que os controles, embora sem diferenças significativas entre os valores de M-TCAV e DP-TCAV (Tabela 1). Exemplos de indivíduos dos grupos Controle (a) e Atletas (b) são apresentados na Figura 1, onde são apresentadas as linhas de regressão e os respectivos gráficos de dispersão de TCAV vs. intervalos RR. O RR-TCAV_{slope} foi positivo nos Controles (Figura 1-a) e negativo nos Atletas (Figura 1-b). No geral, a comparação dos *slopes* RR-TCAV entre Controles e Atletas resultou em diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

As variáveis que apresentaram diferenças significativas entre os grupos foram inseridas em um modelo de regressão linear multivariada, considerando MET como variável dependente, e utilizadas no procedimento bootstrap. DP-RR ($p = 0,0099$) e RR-TCAV_{slope} ($p = 0,006$) foram variáveis explicativas independentes do MET, mostrando especificidade de 90%, sensibilidade de 100% e exatidão total de 95% (Tabela 2). A estatística-C média nos grupos de teste e validação foi, respectivamente, $0,97 \pm 0,06$ e $0,87 \pm 0,13$; $p < 0,001$ para ambos. A análise de regressão linear multivariada e os respectivos resultados dos procedimentos de *bootstrap* estão resumidos na Tabela 2.

Os valores de RR-TCAV_{slope} para cada grupo, incluindo faixa interquartil e intervalos de confiança (IC) de 95%, são mostrados na figura 2-a. A sensibilidade, a especificidade e a exatidão total foram calculadas utilizando-se o valor de corte ideal apresentado na tabela 1 e exibido como inserção. Para enfatizar a associação entre condução discordante

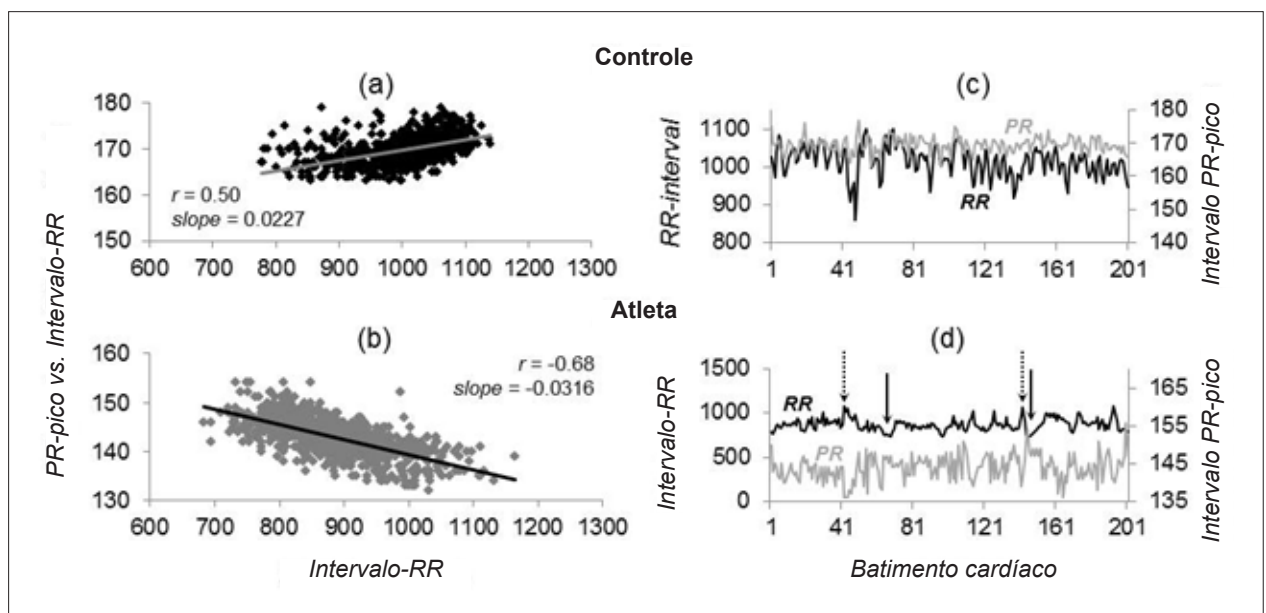


Figura 1 – Gráfico de dispersão e linha de regressão do intervalo RR batimento a batimento em função do respectivo intervalo PR-pico de um indivíduo Controle de 30 anos (a) e um Atleta de 19 anos de idade (b). Duzentas seqüências de batimentos cardíacos das respectivas séries de intervalos de pico RR e PR são mostradas em (c) e (d). Em (a), o intervalo PR-pico aumenta à medida que o intervalo RR aumenta (*slope* positivo: 0,0227; $r = 0,50$; $p < 0,01$), claramente observado em (c) (condição concordante espontânea). Por outro lado, em (b), o intervalo PR-pico diminui à medida que o intervalo RR aumenta (*slope* negativo: -0,0316; $r = -0,68$; $p < 0,01$). Em (d), observe períodos de variação recíproca nos intervalos de pico RR e PR (condução discordante espontânea): o intervalo de pico PR diminui à medida que o intervalo RR aumenta (seta pontilhada) e o intervalo PR-pico aumenta à medida que o intervalo RR diminui (condução decremental, seta sólida) (consulte o texto para mais detalhes).

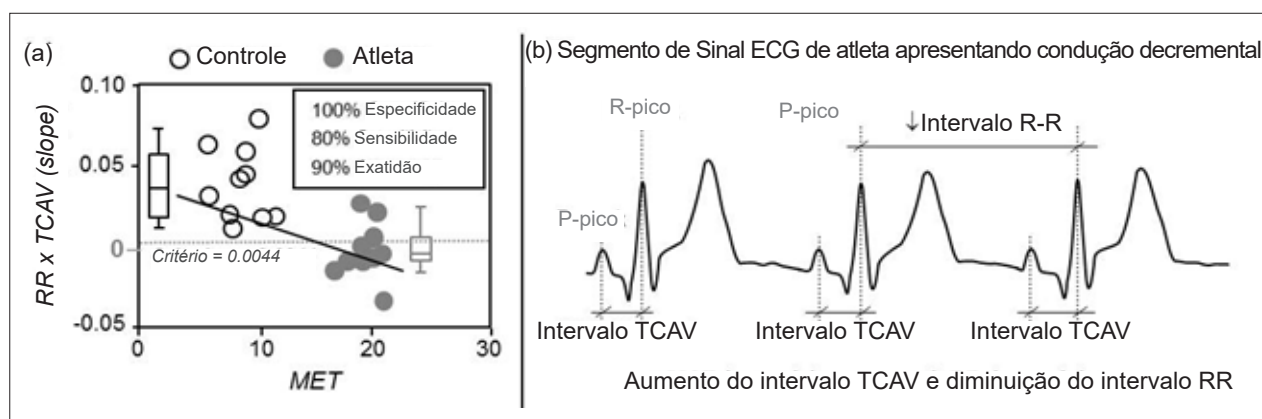


Figura 2 – (a) Valores do slope da linha de regressão do TCAV combinado vs. intervalos RR médios ($RR-TCAV_{slope}$) em função do consumo de VO_2 expresso como equivalente metabólico máximo (MET) alcançado durante o teste de estresse e o respectivo gráfico boxplot. Observe que o $RR-TCAV_{slope}$ tende a ser mais negativo à medida que o status do condicionamento físico aumenta (pontos cinzas), em comparação com indivíduos sedentários (pontos brancos). Gráficos boxplot mostrando mediana, intervalo interquartil e intervalos de confiança de 95% são mostrados nas proximidades dos respectivos pontos do grupo. Os valores de especificidade, sensibilidade e exatidão foram calculados utilizando-se o $RR-TCAV_{slope} = 0,0044$ como critério de corte. (b) Ilustração do segmento de ECG de atleta de 19 anos, representando uma sequência de batimentos sinusais normais, mostrando o alongamento do TCAV à medida que o intervalo RR diminui, indicando condução AV decremental. Observe os picos de onda P e onda R tomados como pontos fiduciais para avaliação do intervalo PR-pico. O TCAV foi avaliado como intervalo de PR-pico. TCAV - tempo de condução atrioventricular (veja o texto para maiores detalhes).

Tabela 1 – Análises univariadas das variáveis estudadas (média ± DP)

	M-RR	DP-RR	M-TCAV	DP-TCAV	RR-TCAV _{slope}
Grupo Controle (média ± DP)	853,9 ± 94,0	44,5 ± 10,1	134,0 ± 17,7	2,8 ± 1,1	0,0376 ± 0,0219
Grupo Atleta (média ± DP)	1079,1 ± 207,9	76,4 ± 21,0	143,3 ± 27,6	3,8 ± 2,2	-0,0034 ± 0,0172
Nível de Significância p	0,0084	0,0008	0,3820	0,2032	0,002
Estatísticas ROC					
Área sob a curva ROC (AUC)	0,89	0,9	0,56	0,61	0,92
Erro Padrão	0,07	0,08	0,14	0,14	0,06
Intervalo de Confiança de 95%	0,67–0,98	0,68–0,98	0,32–0,78	0,37–0,82	0,71–0,99
Estatística z	5,5	5,2	0,4	0,8	6,7
Nível de Significância p (área = 0.5)	< 0,0001	< 0,0001	0,6721	0,4177	< 0,0001
Valor de corte	917,3	60,9	124,1	3,8	0,0044
Especificidade	80%	100%	40%	50%	100%
Sensibilidade	80%	80%	90%	80%	80%
Exatidão	80%	90%	65%	65%	90%

M-RR: média de todos os intervalos RR normais; DP-RR: desvio-padrão de todos os intervalos RR normais; M-TCAV: média dos intervalos de PR-pico correspondentes aos intervalos RR normais; DP-TCAV: desvio padrão dos intervalos PR-pico respectivos aos intervalos RR normais; RR-TCAV_{slope}: slope da linha de regressão linear entre os intervalos de PR-pico e o respectivo intervalo RR

espontânea e status físico, uma linha de regressão de $RR-TCAV_{slope}$ vs. MET é apresentada na figura 2-a. Ela mostra correlação significativa ($r = -0,70$; $p < 0,05$) e slope negativo, demonstrando que o $RR-TCAV_{slope}$ diminui à medida que o MET aumenta. Um exemplo de uma curta sequência de batimentos sinusais mostrando condução decremental espontânea, registrada durante o repouso em posição supina em um atleta de 19 anos (MET 16,8 METs) é mostrado na Figura 2-b.

Discussão

A condução átrio-ventricular é o determinante mais importante da duração do intervalo PR, que sofre flutuações dinâmicas, dependendo dos estados autonômicos e de saúde, idade, FC instantânea, medicamentos, postura e frequência respiratória.¹⁷ A avaliação do intervalo PR utilizando as abordagens de início de onda P de ou pico de onda P como pontos fiduciais demonstraram fornecer resultados concisos e precisos e, portanto, ambos são apropriados para avaliar as variações de TCAV inter-batimentos.¹⁴⁻¹⁷

Tabela 2 – Modelo explicativo multivariável do consumo máximo de VO_2 ; 1.100 resultados do procedimento de reamostragem de *bootstrap* e validação interna do modelo explicativo multivariável de consumo máximo de VO_2 usando o ‘Teste’ *bootstrap* 2: 1 vs. resultados do procedimento ‘Validação’

Variáveis do Modelo	Modelo multivariado		Procedimento de bootstrap		Teste de bootstrap -validação	
	Coefficientes \pm	p	Coefficientes \pm	p	Coefficientes \pm	p
Slope PR a RR (15 Hz)	-100,36 \pm 31,97	0,006	-105,76 \pm 33,93	0,0009	-101,42 \pm 29,39	0,0003
DP-RR	0,115 \pm 0,040	0,0099	0,115 \pm 0,041	0,003	0,115 \pm 0,036	0,0007
Constante	8,88		8,75 \pm 3,22	0,003	8,85 \pm 2,83	0,0009
Estatísticas ROC					Grupo Teste	Grupo Validação
Área sob a curva ROC (AUC)	0,99		0,99		0,97	0,87
Erro Padrão	0,02		0,02		0,06	0,13
Intervalo de Confiança de 95%	0,94–1,00		0,94–1,00		0,85–1,00	0,61–1,00
Estatística z	42,1		42,1		16,7	6,5
Nível de Significância p (área = 0,5)	< 0,001		< 0,001		< 0,001	< 0,001
Valor de corte	12,3		12,0		14,2	
Especificidade	90%		90%		90,2%	81,0%
Sensibilidade	100%		100%		96,7%	80,4%
Exatidão total	95%		95%		93,4%	80,7%

* Procedimento de bootstrap realizado sem restituição. O modelo explicativo multivariado foi calculado no grupo Teste e validado no grupo Validação; \pm = (média \pm DP).

No presente estudo, corredores de longa distância altamente treinados e indivíduos sedentários saudáveis tiveram sua potência aeróbica máxima avaliada e a variabilidade do TCAV acoplado ao intervalo RR anterior avaliada no ECG em repouso na posição supina. Foi levantada a hipótese de que, em repouso, a condução AV seria afetada pela remodelação AV induzida por treinamento avançado, fazendo com que o acoplamento do TCAV ao intervalo RR se comportasse de maneira diferente à condição sedentária. Em um modelo linear, o acoplamento de TCAV ao intervalo RR mostrou um *slope* médio negativo da linha de regressão no grupo Atleta e, inversamente, um *slope* médio positivo no grupo Controle, indicando que a remodelação do nó AV devido ao treinamento induz a um padrão decremental de condução. Uma medida potencialmente distinta da aptidão física, o *slope* de regressão do TCAV para o intervalo RR identificou corretamente 90% do status de aptidão física de todos os indivíduos. Embora a identificação de condução decremental em atletas seja um achado comum, que seja de nosso conhecimento, a aplicação de uma modelagem linear para quantificar TCAV e sua relação com o intervalo RR em atletas altamente treinados ainda não foi relatada.

Estudos anteriores demonstraram uma alta prevalência de bloqueio AV 2º grau Mobitz I em corredores de longa distância em repouso.⁸⁻¹⁰ No presente estudo, a ocorrência de alongamento espontâneo do intervalo PR-pico relacionado ao encurtamento do intervalo RR foi um achado importante, tornando o *slope* médio negativo no grupo Atletas (Figura 2b). Ao contrário desses estudos, nenhuma onda P bloqueada foi encontrada após uma revisão cuidadosa dos sinais. Episódios espontâneos de condução decremental foram frequentes no grupo de Atletas (57,9% do tempo agregado de registro no

ECG de Atletas) e raros no grupo Controle (7,9% do tempo agregado de registro no ECG dos Controles). Além disso, quando o *slope* de regressão de TCAV vs. intervalo RR foi plotado contra MET, observou-se que quanto maior o MET, mais negativo era o $RR-TCAV_{slope}$, mostrando que a condução AV decremental espontânea se torna mais frequente à medida que o status do condicionamento físico melhora (Figura 2a). Destaca-se que a condução decremental foi mais frequentemente observada quando o intervalo RR foi superior a 1.022,0 ms. A redução do intervalo PR-pico relacionada ao aumento do intervalo RR também foi observada nos atletas (Figura 1d). Uma possível explicação para esse último achado é a ocorrência comum de atividade de estimulação espontânea para-sinusal induzida vagalmente.

Foi demonstrado que o ECG de repouso de atletas de resistência pode mostrar características distintas de indivíduos sedentários saudáveis demograficamente equivalentes, tendo semelhanças com aquelas observadas em idosos e / ou pacientes com doença cardiovascular.¹⁸ Entretanto, em atletas, as anormalidades da condução AV têm sido relacionadas a maior atividade parassimpática, diferentemente dos idosos.¹⁹ Estudos atuais têm demonstrado que o treinamento atlético pode induzir adaptações fisiológicas intrínsecas no sistema de condução, contribuindo para a maior prevalência de anormalidades na condução AV.¹¹⁻¹³ Os mecanismos fisiológicos pelos quais o treinamento de resistência induz essas alterações intrínsecas no sistema de condução cardíaca apresentam entendimento limitado e podem ser multifatoriais, mas alterações anatômicas, como dilatação atrial e ventricular, demonstraram a criação de um remodelamento mecânico-elétrico necessário para causar adaptações eletrofisiológicas AV intrínsecas.^{7,11}

As limitações do presente estudo incluem o tamanho da amostra de dois grupos distintos em relação ao status de condicionamento físico. Os sinais brutos do ECG foram obtidos no banco de dados de ECG disponível no Programa de Engenharia Biomédica (amostra de conveniência). O intervalo Pico-P ao Pico-R foi utilizado como substituto da medida convencional do intervalo PR. Embora tenha sido demonstrado que o intervalo Pico-P ao Pico-R adequadamente descreve a dinamicidade do intervalo PR, a real duração do intervalo PR pode ser maior do que a observada no presente estudo. Observou-se que tanto a M-TCAV quanto o DP-TCAV foram maiores nos atletas quando comparados aos controles, embora a significância estatística não tenha sido alcançada. A explicação para esse achado pode ser dupla: i) embora se esperasse que a variabilidade do TCAV fosse maior entre os atletas, nenhum bloqueio Mobitz I verdadeiro foi observado após uma cuidadosa revisão do sinal. Isso indica que era esperado que a variabilidade do TCAV aumentasse até um certo limite e ii) o tamanho da amostra atual foi projetado para determinar diferenças relacionadas à energia total da ativação ventricular⁶, limitando assim seu poder estatístico para detectar a variação do TCAV entre os grupos. Os indivíduos foram mantidos em repouso em posição supina por 10 minutos antes da aquisição do ECG, com o objetivo de impedir que o efeito da memória ortostática na condução AV influenciasse a condução AV na dinamicidade do acoplamento ao intervalo RR, em um ambiente com temperatura controlada e isolado acusticamente. No entanto, não se pode excluir completamente o fato de que algum efeito de memória ortostática ainda pudesse estar presente. Neste estudo, observou-se a ocorrência de aumento espontâneo do intervalo PR-pico à medida que o intervalo RR diminuiu e vice-versa. Esse fenômeno foi interpretado como uma manifestação de condução decremental durante o trânsito da frente de onda da ativação cardíaca através do nó AV. No entanto, devido à natureza deste estudo, nenhum teste eletrofisiológico invasivo foi realizado para melhor caracterizar a condução decremental ou a atividade de estimulação parasinusal. Ainda é necessário investigar o potencial impacto dos achados atuais em contextos clínicos, como um marcador para taquiarritmias supraventriculares, particularmente a arritmia reentrante do nó AV e fibrilação atrial.

Conclusão

O nó atrioventricular apresenta remodelação fisiológica substancial em corredores de longa distância de elite, caracterizada por condução AV decremental espontânea

em repouso na posição supina, raramente observada em indivíduos sedentários saudáveis nas mesmas condições de repouso. O *slope* da linha de regressão linear do acoplamento PR-pico ao intervalo RR é uma variável explicativa forte e independente do equivalente metabólico máximo alcançado durante o teste de estresse nessa população.

Agradecimento

Agradecemos a Dr. Moacir Marocolo que realizou o recrutamento dos sujeitos do estudo e a captação dos sinais de ECG, que foram incluídos no banco de dados de ECG do Programa de Engenharia Biomédica. A captação dos sinais de ECG foi realizada com a participação e sob orientação presencial do Dr. Paulo Roberto Benchimol-Barbosa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Benchimol-Barbosa PR, Nasario-Junior O, Nadal J. Obtenção de dados: Benchimol-Barbosa PR. Análise e interpretação dos dados: Benchimol-Barbosa PR, Nasario-Junior O, Nadal J. Análise estatística: Benchimol-Barbosa PR, Nadal J. Obtenção de financiamento: Nadal J. Redação do manuscrito: Benchimol-Barbosa PR, Nasario-Junior O, Nadal J. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Benchimol-Barbosa PR, Nasario-Junior O, Nadal J.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FINEP, CNPq e CAPES.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 0026/20.02.04. 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.

Errata

Ahead of Print

No artigo original publicado em ahead of print com o título "Avaliação do Tempo de Condução Atrioventricular Dinâmica para Acoplamento ao Intervalo RR em Atletas e Indivíduos Sedentários", com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190281>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, considerar correto o título "Avaliação da Dinâmica do Acoplamento da Condução Atrioventricular à Variação dos Intervalos RR em Atletas e Indivíduos Sedentários".

Referências

1. Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85(5):442-9.
2. wasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? *J Appl Physiol.* 2003;95(4):1575-83.
3. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, Goldstein RE, Illovsky M, McNitt S, et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1481-7.
4. Maskhulia L, Chabashvili N, Akhalkatsi V, Chutkerashvili T. Left ventricular morphological changes due to vigorous physical activity in highly trained football players and wrestlers: relationship with aerobic capacity. *Georgian Med News.* 2006;133:68-71.
5. Atchley AE Jr, Douglas PS. Left ventricular hypertrophy in athletes: morphologic features and clinical correlates. *Cardiol Clin.* 2007;25(3):371-82.
6. Marocolo M, Nadal J, Benchimol-Barbosa PR. The effect of an aerobic training program on the electrical remodeling of heart high-frequency components of the signal-averaged electrocardiogram is a predictor of the maximal aerobic power. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):199-208.
7. Barbosa EC, Bomfim Ade S, Benchimol-Barbosa PR, Ginefra P. Ionic mechanisms and vectorial model of early repolarization pattern in the surface electrocardiogram of the athlete. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(3):301-7.
8. Hanne-Paparo N, Kellermann JJ. Long-term Holter ECG monitoring of athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1981;13(5):294-8.
9. Vitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. *Br Heart J.* 1982;47(3):213-20.
10. Barold SS. Type I Wenckebach second-degree AV block: A matter of definition. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):282-4.
11. Stein R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(1-2):155-7.
12. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1033-8.
13. Santos M, Pinheiro-Vieira A, Hipólito-Reis A. Bradycardia in the athlete: don't always blame the autonomic system! *Europace.* 2013;15(11):1650.
14. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR, Pedrosa RC, Nadal J. Validity of P-peak to R-peak interval compared to classical PR-interval to assess dynamic beat-to-beat AV conduction variability on surface electrocardiogram. *Biomed Phys Eng Express.* 2018;4(3):035037.
15. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR, Nadal J. Refining the deceleration capacity index in phase-rectified signal averaging to assess physical conditioning level. *J Electrocardiol.* 2014;47(3):306-10.
16. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR, Pedrosa RC, Nadal J. Assessment of autonomic function by phase rectification of RR interval histogram analysis in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):450-5.
17. Forester J, Bo H, Sleigh J, Wand Henderson JD. Variability of R-R, P wave-to-R wave, and R wave-to-T wave intervals. *Am J Physiol.* 1997;273(6):H2857-60.
18. Zehender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J.* 1990;119(6):1378-90.
19. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, Marek J, Pelliccia A, Prutkin JM, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med.* 2013;47(3):125-36.



Distúrbios do Sistema de Condução Atrioventricular e Potenciais Riscos de Eventos Arrítmicos em Atletas de Alta Resistência

Atrioventricular Conduction System Disorders and Potential Risks of Arrhythmic Events in Endurance Athletes

Carlos Alberto Cordeiro Hossri^{1,2,3} 

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

Hospital do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

HCor - Associação Beneficente Síria,³ São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação do Tempo de Condução Atrioventricular Dinâmica para Acoplamento ao Intervalo RR em Atletas e Indivíduos Sedentários

Algumas alterações eletrocardiográficas são comumente observadas em atletas de alta resistência ou alto rendimento e, por vezes, apresentam características semelhantes às observadas em indivíduos idosos ou com doença cardiovascular.¹⁻⁴

O treinamento de elevada intensidade em atletas de alto rendimento pode induzir adaptações fisiológicas intrínsecas ao sistema de condução do estímulo cardíaco e, conseqüentemente, maior prevalência de anormalidades na condução atrioventricular (AV).^{3,5}

Os mecanismos fisiológicos ou mesmo fisiopatológicos pelos quais o treinamento atlético induz tais alterações intrínsecas no sistema de condução cardíaca ainda apresentam entendimento limitado, e provavelmente devem ser multifatoriais. No entanto, as alterações anatômicas observadas, como dilatação atrial e ventricular, demonstraram a criação de um remodelamento mecânico-elétrico necessário para causar adaptações eletrofisiológicas AV intrínsecas.^{4,6}

Dentre as expressões eletrocardiográficas mais comuns, conseqüentes das alterações cardíacas induzidas por esportes de alto desempenho e altos níveis de treinamento, incluem-se a bradicardia sinusal e o bloqueio AV. Habitualmente, não requerem cuidados ou atenção especial desde que sejam assintomáticas ou não produzam pausas superiores a 4 segundos. O bloqueio AV de 1º grau é mais habitual, seguido do bloqueio AV de 2º grau tipo Mobitz I. Já o tipo II e o bloqueio atrioventricular de 3º grau são achados mais incomuns, mesmo em atletas, e devem ser considerados como um sinal de possíveis lesões orgânicas.

A ocorrência de formas ventriculares complexas de arritmia deve sempre levar a exame cardiológico em busca de substrato cardiogênico, especialmente a cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada. A presença de arritmias ventriculares sem evidência de doença cardíaca subjacente parece não indicar um risco especial ou aumentado de morte cardíaca súbita. Maior incidência de hipertrofia ventricular direita e/ou esquerda, elevação do

segmento ST (repolarização precoce) e alterações lábeis da onda T, ambas reversíveis ao exercício e consideradas fisiológicas no ECG de atletas.

O treinamento físico de *endurance* ou de grande monta expõe o coração a intensas sobrecargas ao longo do tempo. Essas constantes exposições ao treinamento intenso podem gerar alterações no automatismo cardíaco como descrito, além das alterações da condução atrioventricular, despolarização e repolarização ventricular.^{1,2,6}

Adicionalmente, esses ajustes estruturais cardíacos podem ser marcantes e levar a aumentos de até 85% na massa do ventrículo esquerdo. Embora essas alterações funcionais e estruturais sejam documentadas, ainda são desconhecidos os seus limites reais dentro de padrões considerados normais, bem como suas conseqüências em longo prazo.

Stein et al.,⁵ descreveram ações do treinamento de alto rendimento como corolário de seus efeitos no nó sinusal, onde o aumento do tônus parassimpático, a redução do tônus simpático e os componentes não autonômicos podem contribuir para a bradicardia sinusal e adaptações no sistema especial de condução cardíaca. Tais mecanismos levam a maior prevalência de anormalidades na condução intrínseca atrioventricular observada em atletas.

Em atletas de elite, além da predominância do tônus vagal e, conseqüentemente, da bradicardia em repouso, que aumentam os valores absolutos da duração do intervalo QT,^{7,8} um aumento na massa do ventrículo esquerdo é considerado um fenômeno fisiológico benigno, também conhecido como “coração de atleta”. Observações feitas, como intervalo QT ligeiramente prolongado isolado em atletas, podem refletir a repolarização tardia resultante do aumento da espessura da parede ventricular^{8,9} e/ou da bradicardia, tanto como reflexo do treinamento quanto eventualmente como forma de comprometimento no sistema de condução especial do estímulo cardíaco.^{10,11} Frequentemente, esses atletas de alta demanda apresentam remodelamento do nó AV, caracterizado por vários graus de bloqueio de condução AV, ritmo atrial ou juncional baixo não-sinusal e, mais raramente, bloqueio AV completo.^{1,2,6,9} Esses distúrbios da condução AV dependem do status do condicionamento físico e estão relacionados não apenas ao aumento da atividade parassimpática sobre o nó AV, mas também ao remodelamento secundário das fibras do nó AV e ao acoplamento célula a célula.^{8,9}

Assim, a análise das contribuições autonômicas para a dependência da variabilidade da duração dinâmica da repolarização ventricular (VRD) pode ser uma ferramenta valiosa para avaliar a adaptação da VRD à duração do ciclo cardíaco nessa população.¹²

Palavras-chave

Atletas; Treinamento de Resistência; Aptidão Física; Remodelação Ventricular; Sedentarismo; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia/métodos; Função Ventricular.

Correspondência: Carlos Alberto Cordeiro Hossri •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500.

CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: cahossri@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200668>

Em estudo prévio, Nazario e Benchimol-Barbosa¹³ descreveram a variabilidade da duração da repolarização ventricular batimento a batimento avaliada por fases de aceleração e desaceleração cardíaca em atletas. A duração da repolarização ventricular dinâmica (DRV) e o acoplamento com intervalo RR estão relacionados ao controle autonômico e à estabilidade elétrica do miocárdio. A retificação de fase da série com intervalo RR separa as fases de aceleração e desaceleração, refletindo influências simpáticas e parassimpáticas na frequência cardíaca, respectivamente, onde observaram que esses apresentam maior duração da repolarização ventricular para todas as durações do intervalo RR.

Nos atletas, a variabilidade da DRV diminui à medida que o intervalo RR aumenta, indicando um efeito benéfico da aptidão física na estabilidade da repolarização e também a avaliação do intervalo RR usando a abordagem de início ou pico de onda como pontos fiduciais proporcionando resultados precisos e adequados para a análise da variação fisiológica do intervalo entre os batimentos.^{13,14}

Embora os distúrbios da condução AV tenham sido documentados repetidamente em atletas, a adaptação dinâmica da condução AV ao ciclo cardíaco nessa população ainda precisa de esclarecimentos. Na população em geral, a duração AV varia dinamicamente de acordo com a duração do intervalo RR, caracterizando um efeito semelhante a uma sanfona. Entretanto, em atletas, o remodelamento autonômico pode influenciar a condução dinâmica AV na adaptação do intervalo RR, levando a um comportamento distinto da condução AV, em resposta à variação do intervalo RR relacionada ao tempo.

O estudo de Benchimol-Barbosa et al.¹⁵ avaliou as variabilidades do tempo de condução AV (TCAV) batimento por batimento e do intervalo RR em corredores de elite e indivíduos sedentários saudáveis, em repouso, com o objetivo de avaliar o efeito do status da aptidão física na duração do acoplamento espontâneo de TCAV ao intervalo RR. Nesse estudo, os atletas apresentaram valores RR médios e desvios-padrão-RR significativamente maiores que os controles e o *slope* RR-TCAV nos controles e atletas resultou em diferenças significativas entre os grupos, demonstrando que essa inclinação do RR-TCAV diminui à medida que a capacidade metabólica (MET) aumenta.

Acreditamos que algum mecanismo de proteção orgânica intrínseca seja ativado quando o indivíduo sofre pelo exercício crônico e intenso essas adaptações fisiológicas e assim desenvolve, através dessa resposta discrepante observada, uma defesa para manutenção da condução cardíaca especializada.

Ainda é necessário investigar o potencial impacto dos achados atuais em contextos clínicos, como um marcador para taquiarritmias supraventriculares, particularmente a arritmia reentrante do nó AV e fibrilação atrial.

Finalmente, observamos que o achado intrigante do estudo de Benchimol-Barbosa¹⁵ foi justamente a discordância entre o acoplamento dinâmico do TCAV e denotar as respostas distintas entre atletas e sedentários com relação ao comportamento do intervalo PR e RR. Tais observações merecerão maiores investigações e seguimentos sobre os potenciais efeitos do treinamento físico de alta intensidade e aprimoramentos nas orientações clínicas dessa população.

Referências

1. Batlouni M, Ghorayeb N, Armaganijan, D, Meneghello, R S. Electrocardiographic changes in professional athletes. II Rhythm and conduction disorders. *Arq Bras Cardiol.* 1980;35(3):187-95.
2. Zehender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J.* 1990;119(6):1378-90.
3. Forester J, Bo H, Sleight J, Wand Henderson JD. Variability of R-R, P wave-to-R wave, and R wave-to-T wave intervals. *Am J Physiol.* 1997;273(6):H2857-60.
4. Malliani A, Lombardi AF, Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J.* 1994;71(1):1-2.
5. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic Sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(6):1033-8.
6. Chapman JH. Profound sinus bradycardia in the athletic heart syndrome. *J Sports Med Phys Fitness.* 1982; 22(1): 45-8.
7. Santos M, Pinheiro-Vieira A, Hipólito-Reis A. Bradycardia in the athlete: don't always blame the autonomic system! *Europace.* 2013;15(11):1650.
8. Azevedo LF, Brum PC, Roseblatt D, Perlingeiro PS, Barretto ACP, Negrão CE, Matos LDN. Características cardíacas e metabólicas de corredores de longa distância do ambulatório de cardiologia do esporte e exercício, de um hospital terciário. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007;88(1):17-25.
9. Pluim BM, Zwinderman AH, Laarse A van der, Wall EE van der. The Athlete's Heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 1999;101(3):336-44.
10. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhess L, Biffi A, Borjesson M et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J.* 2005;26(5):16-24.
11. Basu J, Malhotra A. Interpreting the Athlete's ECG: Current State and Future Perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(12):104.
12. Lecocq B., et al. "Physiologic relation between cardiac cycle and QT duration in healthy volunteers". *American Journal of Cardiology* 64.8 (1989): 481-486.
13. Nasario-Junior Olivasse, Benchimol-Barbosa PR, Nadal J. Beat-To-Beat Ventricular Repolarization Duration Variability Assessed By Cardiac Acceleration and Deceleration Phases in Athletes. *EC Cardiology* 1.1 (2015): 33-42.
14. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR, Pedrosa RC, Nadal J. Validity of P-peak to R-peak interval compared to classical PR-interval to assess dynamic beat-to-beat AV conduction variability on surface electrocardiogram. *Biomed Phys Eng Express.* 2018;4(3):035037.
15. Benchimol-Barbosa, Paulo Roberto; Nasario-Junior, Olivassé; Nadal, Jurandir. Avaliação do Tempo de Condução Atrioventricular Dinâmica para Acoplamento ao Intervalo RR em Atletas e Indivíduos Sedentários. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(1):71-77.



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

Custo-efetividade do Stent Farmacológico na Intervenção Coronariana Percutânea no SUS

Cost-effectiveness of Drug-Eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention in Brazil's Unified Public Health System (SUS)

João Addison Pessoa,^{1,2} Esmeralci Ferreira,¹ Denizar Viana Araújo,¹ Edirley Maia,² Felipe Souza Maia da Silva,¹ Maurício Salles de Oliveira,¹ Denilson Campos de Albuquerque¹

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital São Lucas,² Nova Friburgo, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O uso do stent farmacológico (SF) comparado ao stent não farmacológico (SNF) na intervenção coronariana percutânea (ICP) reduziu o percentual de reestenose, porém sem impacto na mortalidade, com aumento no custo. A literatura carece de estudos randomizados que comparem economicamente esses dois grupos de stents na realidade do Sistema Único de Saúde (SUS).

Objetivo: Estimar a razão custo-efetividade incremental (RCEI) entre SF e SNF na coronariopatia uniarterial em pacientes do SUS

Métodos: Pacientes com coronariopatia uniarterial sintomática foram randomizados em 3 anos para uso de SF ou SNF durante a ICP, na proporção de 1:2, com seguimento clínico de 12 meses. Foram avaliados reestenose intrastent (RIS), revascularização da lesão-alvo (RLA), eventos adversos maiores e custo-efetividade (CE) de cada grupo. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: No grupo SF, dos 74 pacientes (96,1%) que completaram o acompanhamento, ocorreu RIS em 1 (1,4%), RLA em 1 (1,4%), óbito em 1 (1,4%), sem trombose. No grupo SNF, dos 141 pacientes (91,5%), ocorreu RIS em 14 (10,1%), RLA em 10 (7,3%), óbito em 3 (2,1%) e trombose em 1 (0,74%). Na análise econômica, o custo do procedimento foi de R\$ 5.722,21 no grupo SF e de R\$4.085,21 no grupo SNF. A diferença de efetividade a favor do grupo SF por RIS e RLA foi 8,7% e 5,9%, respectivamente, com RCEI de R\$ 18.816,09 e R\$ 27.745,76.

Conclusões: No SUS, o SF foi custo-efetivo, em concordância com o limiar de CE preconizado pela Organização Mundial da Saúde. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):80-89)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea; Stents Farmacológicos; Reestenose Coronária; Análise de Custo e Benefício; Sistema Único de Saúde (SUS).

Abstract

Background: The use of drug-eluting stents (DESs), compared with bare-metal stents (BMSs), in percutaneous coronary intervention (PCI) has reduced the rate of restenosis, without an impact on mortality but with an increase in costs. Medical literature lacks randomized studies that economically compare these 2 stent types within the reality of the Brazilian Unified Public Health System (SUS).

Objective: To estimate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between DES and BMS in SUS patients with single-vessel coronary artery disease.

Methods: Over a 3-year period, patients with symptomatic single-vessel coronary artery disease were randomized in a 1:2 ratio to receive a DES or BMS during PCI, with a 1-year clinical follow-up. The evaluation included in-stent restenosis (ISR), target lesion revascularization (TLR), major adverse events, and cost-effectiveness for each group. P -values < 0.05 were considered significant.

Correspondência: João Addison Pessoa •

Hospital Universitário Pedro Ernesto – Cardiologia – Av. 28 de Setembro, 77. CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: joao.addison@uol.com.br

Artigo recebido em 16/03/2020, revisado em 14/06/2019, aceito em 31/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180292>

Results: In the DES group, of 74 patients (96.1%) who completed the follow-up, 1 developed ISR (1.4%), 1 had TLR (1.4%), and 1 died (1.4%), with no cases of thrombosis. In the BMS group, of 141 patients (91.5%), ISR occurred in 14 (10.1%), TLR in 10 (7.3%), death in 3 (2.1%), and thrombosis in 1 (0.74%). In the economic analysis, the cost of the procedure was R\$ 5,722.21 in the DES group and R\$ 4,085.21 in the BMS group. The effectiveness by ISR and TLR was 8.7% for DES and 5.9% for BMS, with an ICER of R\$ 18,816.09 and R\$ 27,745.76, respectively.

Conclusion: In the SUS, DESs were cost-effective in accordance with the cost-effectiveness threshold recommended by the World Health Organization. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):80-89)

Keywords: Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Drug-Eluting Stents; Coronary Reestenosis; Cost-Benefit Analysis; Unified Health System (SUS).

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

Introdução

Dados extraídos da Pesquisa Nacional de Saúde¹ (PNS), de 2013, estimaram que 72,1% da população utilizaria o Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento médico ou odontológico. Segundo o levantamento do número de óbitos no Brasil por grupo de causas entre 2004 e 2014, estima-se em 1.069.653 (8,8%) o número de indivíduos que morreram por infarto agudo do miocárdio (IAM) ou outras doenças isquêmicas do coração. Nesse sentido, é importante a elaboração de medidas sustentáveis de prevenção e tratamento dessa enfermidade no SUS.²

No Brasil, os primeiros stents farmacológicos (SF, recobertos com sirolimus e paclitaxel) ficaram restritos ao sistema suplementar de saúde pelo alto custo. Estudos iniciais, tanto no Brasil como no exterior, não demonstraram custo-efetividade (CE) para o implante em todos os casos, sugerindo seu uso em situações de maior risco para reestenose.³⁻⁶

As limitações descritas impuseram o desenvolvimento de novos SF, denominados segunda geração. Esses, com novos fármacos antiproliferativos e melhora na plataforma com hastes metálicas mais finas (ligas cromo-cobalto, platina-cobalto) proporcionaram melhor aposição do stent e menor superfície para endotelização. Polímeros biocompatíveis diminuíram o processo inflamatório local, reduzindo os casos de trombose tardia.^{7,8}

Apesar de mais de uma década após o início de sua comercialização, o uso dos SF no SUS continuou limitado, mesmo com menor valor monetário e resultados mais favoráveis.

Em 2014, a Comissão Técnica de Incorporação de Tecnologias⁹ (CONITEC) reconheceu o custo-benefício do implante do SF em pacientes diabéticos, com vasos de pequeno calibre (< 2,5 mm) e com lesões longas (> 18 mm). Apesar de o preço de mercado do SF ser superior ao do stent não farmacológico (SNF), o valor sugerido no relatório (R\$ 2.034,50/código 070204061-4) foi idêntico para as duas próteses, inviabilizando naquele período seu uso sistemático em serviços privados conveniados com o Ministério da Saúde.

Segundo dados do DATASUS (TABNET),¹⁰ no ano de 2008, foram realizadas 44.138 angioplastias coronarianas com ou sem stent. Oito anos após, foram realizadas 79.997 angioplastias. Com esse aumento expressivo de procedimentos (72,84%), pode-se projetar um aumento de casos de reestenose que, potencialmente, poderiam ser reduzidos com o uso mais liberal do SF no SUS.

Apesar do cenário favorável para a plena incorporação do SF ao SUS, ela necessita de evidência científica baseada

na realidade brasileira. Sendo assim, este trabalho tem por objetivo analisar e estimar a razão custo-efetividade incremental (RCEI) entre SF e SNF em pacientes do SUS.

Objetivos

Avaliar a CE e os eventos adversos maiores do uso do SF comparado ao SNF em pacientes uniarteriais submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP).

Métodos

Estudo clínico, randomizado, realizado com pacientes indicados para ICP, no período de novembro de 2013 a outubro de 2016, atendidos no Setor de Hemodinâmica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ) e do Hospital São Lucas de Nova Friburgo (Nova Friburgo, RJ). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições sob o nº 923660. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a Resolução CNS nº 466 de 12/12/12.

Foram estudados 231 pacientes, de ambos os sexos, com lesões uniarteriais e indicação de ICP, após realização prévia de cineangiocoronariografia, com sintomas de angina ou com exames não invasivos comprovando isquemia miocárdica. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) pacientes com idade \geq 18 anos; (2) lesões angiograficamente significativas (> 70%) em uma coronária de grande importância anatômica, com irrigação de grande área de músculo cardíaco, relacionada à presença de isquemia ou sintomatologia anginosa típica; (3) coronariopatia uniarterial, com lesão passível de tratamento com um único stent; (4) diabéticos ou não diabéticos; (5) doença coronariana estável ou síndrome coronariana aguda.

Os critérios de exclusão adotados foram: (1) doença arterial coronariana (DAC) multiarterial; (2) lesão que necessitasse de abordagem com mais de um stent; (3) angioplastia coronariana prévia com stents; (4) alergia a ácido acetilsalicílico (AAS) e/ou clopidogrel; (5) sangramento intestinal ou geniturinário recente (nos últimos 6 meses); (6) úlcera péptica ativa; (7) cirurgia de grande porte nas últimas 6 semanas; (8) acidente vascular encefálico (AVE) no último ano ou seqüela neurológica permanente; (9) gravidez; (10) presença de lesão > 50% no tronco da coronária esquerda.

A seleção dos pacientes se deu de forma sequencial, randômica, na proporção de 1:2, sendo os números sequenciais gerados aleatoriamente por computador (Programa R 2.11). Os pacientes foram, assim, estratificados

Artigo Original

em dois grupos, de acordo com a indicação para implante de SF ou de SNF.

Grupo SF: 77 pacientes. ICP com implante de SF do tipo zotarolimus (Endeavor Sprint® e Resolute® – Medtronic) em lesões únicas > 70% de estenose, pela estimativa visual da angiografia.

Grupo SNF: 154 pacientes. ICP com implante de SNF em lesões únicas > 70% de estenose, pela estimativa visual da angiografia. Os SNF usados foram: Integrity® (Medtronic), Tsunami® (Terumo) e Tango® (Microport).

A fase hospitalar consistiu em: avaliação das variáveis clínicas; variáveis angiográficas; complicações clínicas; complicações vasculares maiores; eventos cardíacos maiores (morte, oclusão aguda ou subaguda, IAM) e custos.

O seguimento clínico, durante 1 ano, compreendeu a avaliação dos seguintes parâmetros: morte, IAM, angina, reestenose clínica, revascularização da lesão-alvo (RLA), trombose tardia (TT) e custos relacionados com uma nova intervenção, caso houvesse. Os acompanhamentos foram realizados no ambulatório do HUPE e no Hospital São Lucas de Nova Friburgo.

O objetivo da ICP foi sempre obter lesão residual < 10% pela angiografia em cada artéria tratada, sem sinais de dissecação ou trombo que comprometesse o fluxo no vaso em questão. Nos casos de insucesso do procedimento ou necessidade de implante de stent adicional, excluiu-se o paciente do estudo. Durante a intervenção, a administração

de qualquer medicação adjuvante ficou a critério do operador. Após a intervenção, os pacientes de ambos os grupos receberam AAS 100 mg/dia e clopidogrel 75 mg/dia, com dupla-antiagregação plaquetária (DAPT) individualizada, variando conforme a prótese empregada, a indicação do médico assistente e o quadro clínico do paciente.

Análise de Custo-efetividade

A população selecionada (pacientes com lesões uniarteriais) foi delineada para um ensaio clínico, considerando as duas alternativas: angioplastia com SF ou angioplastia com SNF. Um modelo analítico foi construído através de uma árvore de decisão (Figura 1) baseada nessas condutas iniciais, numa versão de curto prazo (1 ano), sendo a reestenose clínica evitada o desfecho considerado para o cálculo da efetividade. O modelo utilizou dados probabilísticos de desfechos clínicos oriundos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, envolvendo angioplastia coronariana com stent, extraído do estudo de Polanczyk et al.³

O custo da angioplastia foi calculado assumindo a perspectiva do SUS, sendo usado como referência os valores reembolsados em internações prévias, com os valores monetários expressos em reais.³ O custo do SNF foi considerado a partir do valor reembolsado pelo SUS (R\$ 2.034,00). O custo do SF foi considerado a partir do preço médio do mercado do stent eluído com zotarolimus (R\$ 3.600,00).

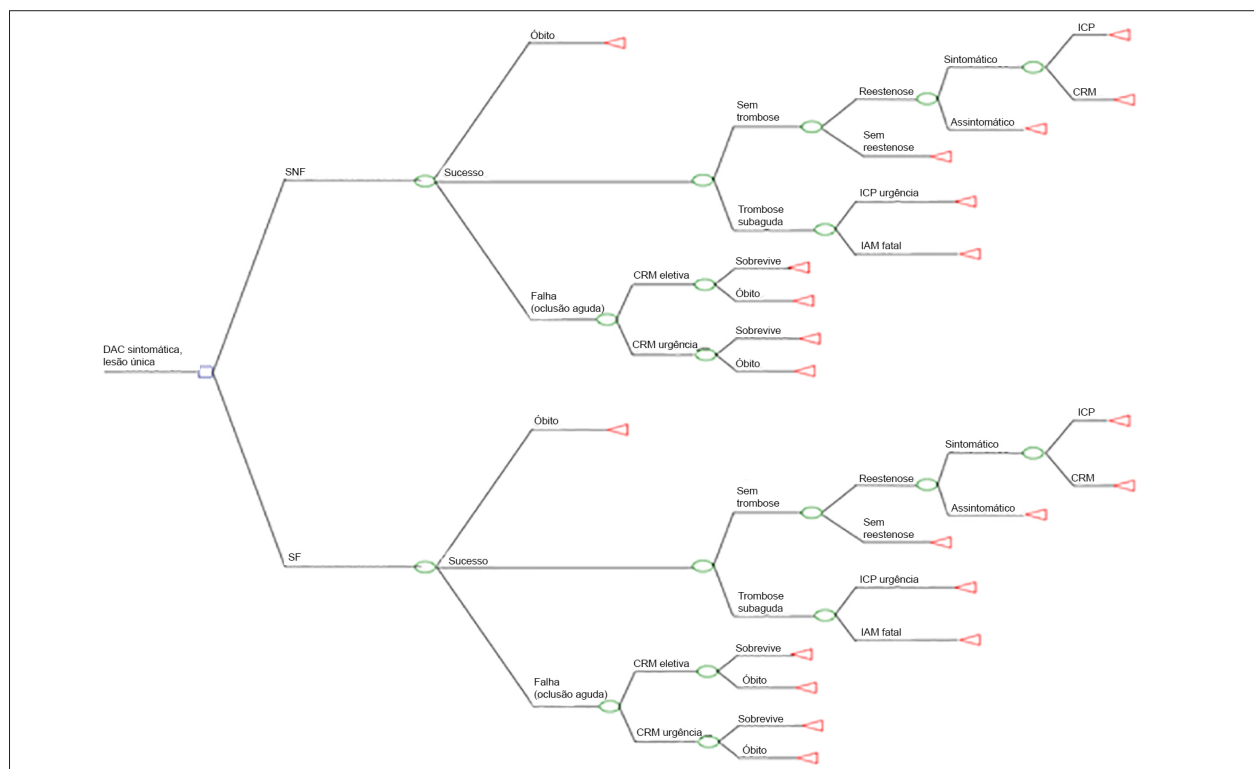


Figura 1 – Árvore de decisão do SF vs. SNF. SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea. Fonte: Polanczyk et al. (2007).³

O cálculo da RCEI foi obtido pela diferença de custo entre os dois grupos (internação hospitalar, exames complementares, procedimento percutâneo e preço dos stents) dividida pela diferença de efetividade dos dois grupos (sobrevida livre de reestenose). O valor incremental usado como referência foi o sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de até três vezes o valor do PIB per capita,¹¹ que, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2017, era R\$ 31.587,00.¹²

Análise Estatística

Os dados numéricos foram expressos em medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil). Os dados categóricos foram expressos em frequências (n) e percentuais (%).

Algumas variáveis numéricas não apresentaram distribuição normal (rejeição da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk), sendo aplicado, nesses casos, testes não paramétricos. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* estatístico SAS System, versão 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

As variáveis numéricas e categóricas estudadas foram comparadas, considerando-se a utilização do SF e do SNF. Para as variáveis numéricas, utilizou-se o teste *t* de Student (amostras independentes) ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico); para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher.

A associação das variáveis em estudo com reestenose intrastent (RIS) foi formada pela análise univariada e pela análise multivariada, segundo a regressão logística binária que identificou os preditores independentes pelo método *stepwise forward*. A curva de Kaplan-Meier foi construída para verificar a existência de diferença na sobrevida livre de RIS (clínica) entre os grupos, comparadas pela estatística de *log-rank*. A análise estatística dos custos para elaboração do modelo de decisão foi conduzida pelo programa TreeAge Pro Healthcare (TreeAge Software, Inc., Massachusetts, EUA – versão de 2010). A análise de sensibilidade probabilística multivariável foi realizada com as variáveis de maior impacto no modelo, para testar a robustez do resultado.

Resultados

Dos 231 participantes do estudo, houve perda de 16 (6,9%) pacientes após a randomização. No grupo SNF (n = 154), 141 (91,5%) pacientes concluíram o seguimento de 1 ano, com registro de 3 (2,1%) óbitos: 2 de origem cardíaca e 1 por AVE. No grupo SF (n = 77), 74 (96,1%) pacientes terminaram o seguimento, com 1 (1,4%) óbito, de origem cardíaca.

A estratificação invasiva durante o acompanhamento foi indicada após aparecimento de angina típica ou após avaliação funcional sugestiva de isquemia. No grupo SNF, 32 (23,2%) pacientes foram estratificados com novo cateterismo: 14 (10,1%) com RIS, 3 com lesões obstrutivas novas e 15 pacientes sem lesões obstrutivas. Dos 14 casos de RIS, 4 foram tratados clinicamente: 1 paciente apresentava reestenose moderada, associada ao aparecimento de nova lesão em

outra artéria (tratada com SNF), e 3 pacientes apresentavam lesão difusa e oclusiva, não acometendo a artéria descendente anterior (DA), optando-se por tratamento conservador. Dos 10 casos restantes de RIS, 5 foram tratados com implante de SF, 1 foi tratado com outro SNF, 1 foi submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) — mamária para descendente anterior — e 3 foram submetidos a angioplastia por balão. Desses 3 pacientes que foram retratados com balão, 1 foi novamente submetido a nova angioplastia no primeiro ano de acompanhamento, com implante de SF.

No grupo SF, 14 (18,9%) pacientes repetiram o cateterismo: 1 com RIS (tratado com outro SF), 1 com lesão nova em outro vaso (tratado com SNF) e 12 sem lesões obstrutivas. Observou-se distribuição semelhante nos grupos, exceto que a angina instável foi mais frequente no grupo SNF (46,5% vs. 30,9%; $p = 0,027$). No grupo SF, 31,0% pacientes eram diabéticos e, no SNF, 27,7% ($p = 0,59$), sem significância estatística (Tabela 1).

Considerando as variáveis angiográficas, a incidência de lesões tipo C foi 25,4% no grupo SF e 19,9% no SNF, também sem significância estatística. Em ambos os grupos, houve leve predomínio de lesões curtas (< 20 mm): SF com 59,5% e SNF com 54,6% ($p = 0,49$). Os vasos com calibre < 3,0 mm foram mais frequentes no grupo SF (47,3% vs. 34,0%; $p = 0,058$) (Tabelas 2 e 3).

Em relação aos desfechos, não existiu diferença estatística em relação a: trombose, infarto, AVE, angina e óbito. Houve mais casos de RIS no grupo SNF (10,1% vs. 1,4%; $p = 0,018$) e, consequentemente, mais casos de RLA (7,3% vs. 1,4%; $p = 0,058$) (Tabela 4).

A Figura 2 ilustra a curva de sobrevida livre do evento RIS, pelo método de Kaplan-Meier, no período de acompanhamento em dias, estratificada pelo tipo de stent (SF vs. SNF) e comparada pela estatística *log-rank*. Observou-se que a sobrevida livre de RIS (clínica) no grupo SF foi significativamente maior, com $p = 0,019$.

Custo-efetividade

De acordo com o tipo de stent implantado (SF ou SNF), foram calculados os custos do procedimento e a efetividade de cada stent. O SNF apresentou um custo de R\$ 4.085,21 e o SF, de R\$ 5.722,21. Considerando a RIS, a efetividade do SF foi 8,7% superior em relação ao SNF, com uma RCEI de R\$ 18.816,09. Considerando a RLA, a efetividade a favor do SF foi de 5,9%, com RCEI de R\$ 27.745,76.

Discussão

Análise da População

No presente estudo, como também encontrado na literatura,^{13,14} não houve diferença entre o grupo SF e o grupo SNF em relação a eventos adversos maiores (morte, IAM, trombose), com diferença significativa na reestenose (SF: 1,4% e SNF: 10,1%; $p = 0,018$). O percentual de RLA em um ano foi 1,4% no grupo SF e 7,3% no grupo SNF ($p = 0,058$). No presente estudo, o único caso de trombose documentado foi no grupo SNF (0,0% vs. 0,74%; $p = 0,65$), porém sem significado estatístico.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e comorbidades dos grupos estudados

Variáveis clínicas	SF		SNF		p-valor
Idade (anos) média ± DP	61,8±10,7		61,9±9,7		0,98*
Sexo masculino n (%)	44	59,5	94	66,7	0,30
Cor branca n (%)	50	73,5	90	67,2	0,35
Comorbidades n (%)					
HAS	58	78,4	115	81,6	0,58
Diabetes mellitus	23	31	39	27,7	0,59
Obesidade	18	25,0	31	22,6	0,92
Dislipidemia	43	58,9	75	54,0	0,49
Tabagismo	13	17,8	29	21,2	0,17
História familiar	50	68,5	77	56,6	0,094
IAM prévio	9	12,3	19	13,6	0,80
IRC	3	4,1	4	2,9	0,46
Hemodiálise	1	1,4	1	0,7	0,58
FE < 40%	6	9,0	11	8,5	0,91
Isquemia silenciosa	1	1,4	3	2,2	0,56
Angina estável	23	32,4	46	33,8	0,84
Angina instável	33	46,5	43	30,9	0,027
IAM s/ supra ST	5	6,9	19	14,0	0,13
IAM c/ supra ST	12	16,4	31	22,6	0,29

Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Os dados numéricos com distribuição normal foram expressos por média ± desvio-padrão e comparados pelo teste t de Student. *para amostras independentes. SF: grupo que recebeu stent farmacológico; SNF: grupo que recebeu stent não farmacológico; DP: desvio-padrão; FE: fração de ejeção; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; supra ST: supradesnivelamento do segmento ST. Fonte: O Autor (2018).

Também em concordância com as diretrizes,^{15,16} o uso do acesso radial minimizou os casos de sangramento, não sendo registrado neste trabalho nenhum sangramento maior que justificasse hemotransfusão ou intervenção cirúrgica. Vasos de fino calibre, lesões longas e diabetes mellitus são fatores de risco para reestenose, segundo Singh et al.,¹⁷ fato não confirmado no presente estudo. Houve uma proporção semelhante de diabéticos nos dois grupos (SF: 31,0% e SNF: 27,7%; p = 0,59). Eram diabéticos 40,0% dos pacientes com RIS; entretanto, 27,7% dos pacientes que não sofreram RIS

eram também diabéticos, sem significado estatístico (p = 0,22) (Tabela 5).

Em relação à extensão das lesões, em 60,0% dos pacientes com RIS o comprimento da lesão era < 20 mm e 56,6% dos pacientes sem RIS também apresentavam lesões < 20 mm, sem significado estatístico (p = 0,8).

Portanto, o único preditor independente para a reestenose foi o uso do SNF (RR: 8,14; IC95%: 1,05-63,2; p = 0,045), onde 93,3% dos casos de RIS ocorreram em pacientes que usaram o SNF.

Tabela 2 – Variáveis angiográficas dos grupos estudados

Variáveis	SF			SNF			p-valor
	n	mediana	Q1-Q3	n	mediana	Q1-Q3	
Diâmetro do stent (mm)**	74	2,95	2,75-3,1	141	3,1	2,75-3,50	0,018**
Comprimento do stent (mm)	74	18,0	15,0-24,0	141	18,0	15,0-26,0	0,97**
QCA							
DRV**	46	2,90	2,58-3,19	88	2,89	2,49-3,64	0,56**
% Lesão	45	82,6	72,5-87,9	88	87,1	74,1-93,1	0,069**
Extensão da lesão (mm)	46	7,96	6,37-10,3	86	9,34	6,80-12,7	0,12**
DLM-pré	46	0,805	0,685-1,07	85	0,870	0,610-1,05	0,88**
DLM-pós	46	2,76	2,22-3,26	85	2,86	2,42-3,39	0,32**

Os dados não normais foram expressos por mediana e intervalo interquartilico (Q1-Q3) e comparados pelo teste de Mann-Whitney** (não paramétrico). SF – grupo que recebeu stent farmacológico; SNF: grupo que recebeu stent não farmacológico; DLM: diâmetro luminal mínimo do vaso; DRV; diâmetro de referência do vaso; QCA: Quantitative Coronary Angiography; Q1-Q3: intervalo interquartilico. Fonte: O Autor (2018).

Tabela 3 – Variáveis dos procedimentos dos grupos estudados

	SF		SNF		P = Valor	
	n	%	n	%		
CASS	A	4	5,6	5	3,7	0,68
	B1	34	47,9	74	54,4	
	B2	15	21,1	30	22,1	
	C	18	25,4	27	19,9	
Vaso abordado	Vaso < 3,0 mm	35	47,3	48	34,0	0,058
	Lesão < 20 mm	44	59,5	77	54,6	0,49
	Coronária direta	12	16,2	48	34,3	0,014
	Circunflexa	4	5,4	13	9,3	
	Descendente anterior	52	70,3	68	48,6	
	Ramos	6	18,2	11	7,8	
Acesso	Radial	66	98,5	126	96,97	só descritiva
	Femural	1	1,5	3	2,27	
	Ulnar	0	0	1	0,77	
Complicação	Dissecção	0	0	1	0,72	0,67
Seguimento	Novo cateterismo	14	18,9	32	23,2	0,47

Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. SF: grupo que recebeu stent farmacológico; SNF: grupo que recebeu stent não farmacológico; CASS: classificação angiográfica das lesões coronarianas (American Heart Association). Fonte: O Autor (2018).

Tabela 4 – Desfechos em um ano de seguimento dos grupos estudados

Desfechos	SF		SNF		p-valor
	n	%	n	%	
Sangramento	1	1,4	2	1,4	0,73
RLA	1	1,4	10	7,3	0,058
CRM	0	0	1	0,72	0,66
Angina	16	21,6	39	28,3	0,29
IAM	0	0	1	0,72	0,66
AVE	0	0	3	2,2	0,28
RIS	1	1,4	14	10,1	0,018
Nova lesão	1	1,4	6	4,4	0,23
Óbito	1	1,4	3	2,1	0,58

Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. SF: grupo que recebeu stent farmacológico; SNF: grupo que recebeu stent não farmacológico; AVE: acidente vascular encefálico; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: infarto agudo do miocárdio; RIS: reestenose intrastent; RLA: revascularização da lesão-alvo. Fonte: Autor, 2018.

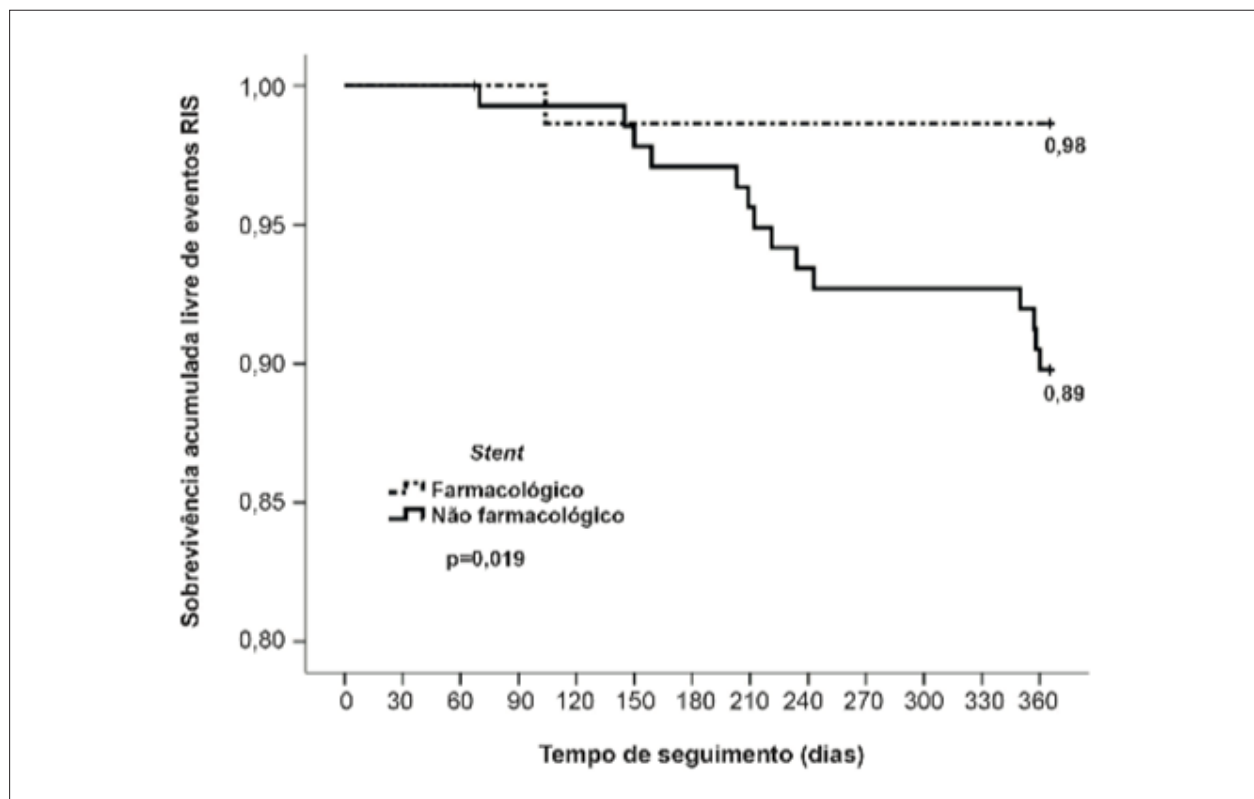


Figura 2 – Curva de sobrevivência livre de evento RIS por tipo de stent. RIS: reestenose intrastent.

Tabela 5 – Variáveis clínicas e comorbidades segundo o desfecho RIS

Variáveis clínicas	Com RIS		Sem RIS		p-valor
Idade (anos) média ± DP	59,9±8,4		61,9±10,1		0,45*
Sexo masculino n (%)	9	60,0	127	64,8	0,71
Cor branca n (%)	10	66,7	128	69,6	0,51
Comorbidades n (%)					
HAS	13	86,7	156	79,6	0,39
Obesidade	4	26,7	44	23,0	0,74
Diabetes mellitus	6	40	54	27,6	0,22
Dislipidemia	8	53,3	106	54,9	0,91
Tabagismo	3	20,0	38	19,8	0,079
Tabagismo (ex + atual)	13	86,7	116	60,4	0,043
História familiar	9	64,3	116	60,4	0,77
IAM prévio	3	20,0	24	12,4	0,30
IRC	0	0	6	3,1	0,64
Hemodiálise	0	0	2	1,03	0,86
FE < 40%	0	0	16	8,9	0,26
Isquemia silenciosa	1	6,7	3	1,6	0,26
Angina estável	2	13,3	66	35,1	0,086
Angina instável	8	53,3	67	35,1	0,16
IAM s/ supra ST	3	21,4	21	11,1	0,22
IAM c/ supra ST	1	7,1	40	20,8	0,19

Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%) e comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Os dados numéricos com distribuição normal foram expressos por média ± desvio-padrão e comparados pelo teste t de Student. *para amostras independentes. RIS: reestenose intrastent; DP: desvio-padrão; FE: fração de ejeção; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; supra ST: supradesnivelamento do segmento ST. Fonte: O Autor (2018).

Análise de Custo-efetividade

No Brasil, para o tratamento percutâneo das coronariopatias, é regra o uso do SF no sistema suplementar de saúde, pois esse modelo econômico pauta seu limiar de CE através de demanda, considerando quanto o segurado está disposto a pagar por ele. Entretanto, no SUS, o uso irrestrito do SF ainda é motivo de controvérsias. Por não ter impacto na mortalidade, com diminuição somente no número de reintervenções por reduzir a reestenose, o limiar de CE precisa se basear na oferta, isto é, quanto o Estado está disposto a pagar a mais para obter esse benefício.

O estudo precursor no país para a análise econômica do SF (estudo não randomizado de Polanczyk et al.,³ indicou que o custo no primeiro ano do implante de SNF foi R\$ 5.788,00 e de SF foi R\$ 12.708,00, com efetividade a favor do SF de 13,8%. Utilizando o limiar de CE de USD 10.000,00 por evento evitado, extraído do sistema norte-americano e canadense, concluiu-se que a RCEI do SF de R\$ 47.643,00 por reestenose evitada não foi custo-efetiva no SUS.

O presente estudo, randomizado, calculou a RCEI do SF em relação ao SNF, somente no SUS. O custo anual do SF foi R\$ 5.722,21 e o custo anual do SNF foi R\$ 4.085,21, utilizando o valor de tabela do SUS, que pouco se modificou desde o estudo de Polanczyk et al.,³ A efetividade por RIS e por RLA do SF sobre o SNF foi 8,7% e 5,9%, respectivamente, com RCEI

de R\$ 18.816,09 e de R\$ 27.745,76. Com esses resultados, pode-se considerar o SF custo-efetivo?

No Brasil, nunca existiu um valor explícito de limiar de CE como referência para a avaliação da viabilidade econômica de uma tecnologia a ser implementada. A CONITEC⁹ assessora o Ministério da Saúde para a incorporação de qualquer tratamento no SUS, e seus relatórios geralmente utilizam o valor do PIB per capita para estimar esse limiar.¹⁸⁻²⁰ O uso do PIB per capita como limiar de CE foi recentemente abandonado pela OMS¹⁹ por falta de especificidade para a tomada de decisões sobre a alocação de recursos. Devido ao cenário de incertezas, existe em tramitação no Senado um projeto de lei que obriga a criação de parâmetros de CE para auxiliar a aprovação de medicamentos, órteses ou próteses no SUS.²¹ Devido à falta de melhor alternativa, o PIB per capita foi o definidor de CE para o presente trabalho.

O preço do SF diminuiu drasticamente. Quando da publicação do trabalho de Polanczyk et al.,³ o valor de referência do stent com rapamicina (sirolimus) era R\$ 10.320,00 e, no presente estudo, o stent com zotarolimus custou em torno de R\$ 3.600,00. Em compensação, o valor do SNF também diminuiu na mesma proporção, apresentando os mesmos avanços tecnológicos da plataforma usada no SF. Curiosamente, o SUS apresenta uma peculiaridade: os valores pagos pelos procedimentos pouco modificaram nos últimos anos, com o

preço de sua tabela para o SNF também congelado, porém mais caro atualmente em relação ao do mercado. Apesar da diminuição de seu custo, o último relatório da CONITEC⁹ preconizou o uso do SF no SUS para o grupo de maior risco para reestenose, pagando por ele valor inferior ao pago no mercado.⁹ Seu uso no SUS, portanto, ainda é restrito.

Na Europa, onde o sistema de atenção à saúde é majoritariamente público, o uso do SF já predomina há 5 anos. Em 2013, na França, 22 72,5% dos stents implantados eram farmacológicos; no Reino Unido, 89,0%; na Itália, 78,0%; na Alemanha, 77,0% e na Espanha, 74,0%. Barone-Rochette et al.,²³ em registro de uma coorte de pacientes que implantaram stents revestidos de sirolimus em períodos distintos (2008 e 2012), demonstraram seu CE após a queda de preço. A diferença do custo entre o SES e o SNF era de € 1.200 em 2008 e de € 400 em 2012.

Em 2018, a nova diretriz da *European Society of Cardiology* (ESC) e da *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)¹⁶ para revascularização do miocárdio recomendou o uso irrestrito do SF, independentemente do tipo de lesão, planejamento de cirurgia não cardíaca ou concomitante anticoagulação. Em suma, o constante aprimoramento do SF e a variedade de modelos oferecidos no mercado tendem a reduzir cada vez mais o seu preço e a massificar o seu uso. O avanço tecnológico deles tende a abolir definitivamente o uso do SNF na prática clínica, faltando somente a mudança de postura dos gestores do governo para implementá-lo de forma mais abrangente, como nos países mais desenvolvidos.

Conclusões

O SF foi custo-efetivo nos pacientes estudados no SUS comparado ao SNF. Não houve diferença na mortalidade e em outros eventos adversos maiores entre os grupos SF e SNF. O grupo de pacientes que teve implantado o SF apresentou taxa de reestenose clínica significativamente menor em relação ao grupo SNF.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. [Internet] Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. [acesso em 2018 jan 01]. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. [Internet]. Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas vitais. Mortalidade geral entre 2004 e 2014. [acesso em 2018 jan 01]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>
3. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):464-74.
4. Ferreira E, Araújo DV, Azevedo VM, Rodrigues CV, Ferreira A Jr, Junqueira CL, et al. Analysis of the cost-effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents in coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):286-92, 306-212.
5. Quadros AS, Gottschall CAM, Sarmiento-Leite R. Custo-efetividade dos stents revestidos com drogas em vasos de grande calibre. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006;14(3):306-13.
6. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting

Limitações do Estudo

Em função da seleção randômica de pacientes uniarteriais sem angioplastia prévia ou história de CRM, houve uma provável seleção de casos de menor complexidade, com menor probabilidade para reestenose, podendo ter influenciado na diferença de efetividade entre os grupos. Além disso, devido ao pequeno número de pacientes estudados, o número de eventos adversos foi reduzido, sendo o uso do SNF o único preditor independente para reestenose, porém com intervalo de confiança muito alargado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pessoa JA, Maia F, Oliveira MS, Araújo DV, Ferreira E, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Pessoa JA, Maia E, Maia F, Oliveira MS; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Pessoa JÁ; Obtenção de financiamento: Araújo DV, Ferreira E, Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Pessoa JA, Ferreira E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pessoa JA, Araújo DV, Ferreira E, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de João Addison Pessoa pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

- stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366(9489):921-9.
7. Partida RA, Yeh RW. Contemporary drug-eluting stent platforms: design, safety, and clinical efficacy. *Cardiol Clin*. 2017;35(2):281-96.
8. Tzafirri AR, Edelman ER. Endovascular drug delivery and drug elution systems: first principles. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(3):307-20.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). [Internet]. Portaria MS-SCTIE no. 29 de 27/8/2014. [acesso em 2017 dez. 14]. Disponível em: <ftp://ftp.saude.sp.gov.br/.../U_PT-MS-SCTIE-29_270814.pdf> Brasil.Ministério da Saúde. DATASUS. [Internet]. Procedimentos hospitalares do SUS. [acesso em: 2017 dez. 14]. Disponível em: <tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>
10. World Health Organization (WHO). Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization. [Internet]. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva;2001. [cited 2018 Jul 24]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42463>

11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE) Agência de Notícias. [Internet]. PIB do Brasil avança 1,0% em 2017 e atinge R\$6,6 trilhões. Notícia publicada em 01/03/2018. [acesso em 2018 ago. 25]. Disponível em: <<http://agenciadenoticias.ibge.gov.br>>
12. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
13. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al; NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242-52.
14. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1 supl. 1):1-81.
15. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;00:1-96. [Epub ahead of print].
16. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109(22):2727-31.
17. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(1):58-60.
18. Soares PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(4):e00040717.
19. Prado CCL. A adoção do limite custo-efetividade na incorporação de tecnologias no SUS – o que se pode esperar. *Rev Eletrônica Gestão e Saúde*. 2015;6(supl. 4):3127-49.
20. Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 415, de 2015. [acesso em 2018 jul. 14]. Disponível em: <<http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/material/122071>>
21. Baschet L, Bourguignon S, Marque S, Durand-Zaleski I, Teiger E, Wilquin F, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2016;3(2):e000445.
22. Barone-Rochette G, Machecourt J, Vanzetto G, Foote A, Quesada JL, Castelli C, et al; EVASTENT Investigators. The favorable price evolution between bare metal stents and drug eluting stents increases the cost effectiveness of drug eluting stents. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1466-71.



Stents Farmacológicos para Todos: o Preço Vale a Pena?

Drug-Eluting Stents for Everyone: Is the Price Worth It?

Marcos Danillo P. Oliveira,¹ Vanessa Teich,² Adriano Caixeta^{1,3}

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

Departamento de Economia da Saúde, Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Cardiologia Intervencionista, Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Custo-efetividade do Stent Farmacológico na Intervenção Coronariana Percutânea no SUS

Apesar de seu papel revolucionário inicial para o desenvolvimento da cardiologia intervencionista, os stents não-farmacológicos (SNF) têm como principal desvantagem a reestenose intrastent (RIS), o que ocorre em uma proporção significativa (até 44%) dos pacientes submetidos a intervenções coronárias percutâneas (ICP).¹

Os stents farmacológicos (SF) tornaram-se disponíveis pela primeira vez no ano 2000. Ao liberar localmente drogas antiproliferativas e anti-inflamatórias, há uma inibição da proliferação de células musculares lisas, assim atenuando um fator-chave para a RIS. A introdução dos SF de segunda geração, incluindo stents eluidores de everolimus e zotarolimus, levou a afirmações de segurança melhorada com eficácia não inferior em comparação com os SF de primeira geração, apoiados por inúmeros ensaios clínicos.²

Bangalore et al.,³ publicaram uma metanálise comparando SNF versus SF em relação à trombose de stent (TS), revascularização do vaso-alvo (RVA), morte e infarto do miocárdio (IM), com 117.762 pacientes-ano de seguimento, a partir de 76 ensaios clínicos randomizados internacionais. Embora tenham verificado que o risco de morte não era significativamente diferente entre os dois tipos de stents, havia um risco menor nos resultados de curto e longo prazo em favor do SF, exceto para o stent eluidor de paclitaxel de primeira geração, atualmente não mais disponível.

Baschet et al.,² realizaram uma análise de custo-efetividade no cenário do Seguro Nacional de Saúde da França. O principal critério de eficácia foi a sobrevida livre de eventos cardíacos adversos maiores. A efetividade e os custos foram modelados em um horizonte de 5 anos. Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) e uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade foram calculadas para uma série de limiares de disposição para pagar por ano ganho livre de eventos cardíacos maiores. Os resultados dos casos base demonstraram que o SF era dominante sobre o SNF, com um aumento na sobrevida livre

de eventos e uma redução de custos de €184, principalmente devido à redução de revascularizações futuras e à ausência de IM e TS. Não foram previstas diferenças na sobrevida global. Esses resultados foram robustos quanto à incerteza nas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas unidirecionais. Utilizando um limiar de custo-efetividade de €7000 por ano ganho livre de eventos cardíacos maiores, o SF apresentou uma probabilidade maior que 95% de ser mais custo-efetivo em relação ao SNF.

Mais recentemente, o estudo randomizado EXAMINATION⁴ avaliou 1.498 pacientes com IAMCSST (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) alocados para ICP com SF de nova geração ou SNF. Após um seguimento de cinco anos, houve uma redução relativa de desfechos combinados e mortalidade de 20% e 30%, respectivamente, em favor do SF. No horizonte do tempo de vida, a estratégia com SF foi €430 mais cara do que aquela com o SNF (€8.305 vs. €7.874), mas foi acompanhada de ganhos incrementais de 0,10 anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs, *quality-adjusted life-years*). Assim, isso resultou em uma RCEI média em todas as simulações de €3.948 por QALYs ganhos e ficou abaixo do limite de disposição para pagar €25.000 por QALYs ganhos em 86,9% das simulações. Portanto, apesar do maior custo inicial no procedimento índice, os SF apresentam melhor relação custo-benefício em comparação com os SNF em longo prazo.

Consequentemente, as recentes diretrizes da “2018 European Society of Cardiology (ESC)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) guidelines on myocardial revascularization” recomendam o SF (classe I, nível A) sobre o SNF para qualquer ICP, independentemente da apresentação clínica, tipo de lesão, cirurgia não-cardíaca planejada, duração prevista da terapia antiplaquetária dupla ou terapia anticoagulante concomitante.⁵

Entretanto, apesar do grande conjunto de evidências a favor do SF, ainda existe muito debate sobre as relações de risco-benefício e custo-efetividade do SF sobre o SNF. Até o momento, os SF ainda não foram incorporados como dispositivo padrão para qualquer ICP no cenário do Sistema Público de Saúde Brasileiro – apesar da aprovação oficial da Portaria nº 29 emitida pelo Ministério da Saúde em 2014.⁶ Os custos do SF diminuíram em anos recentes e o desenvolvimento da segunda geração cria a necessidade de avaliar a relação custo-benefício do SF versus SNF.

Pessoa et al.,⁷ devem ser parabenizados pela realização de uma comparação sistemática randomizada 2:1 entre o SNF versus estratégias de ICP com SF de segunda geração para 231 pacientes consecutivos com doença coronariana uniarterial mais sintomas e/ou carga de isquemia significativa, para quem

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio; Intervenção Coronária Percutânea; Stents Farmacológicos; Reestenose Coronária; Sistema Único de Saúde (SUS); Análise de Custo Benefício.

Correspondência: Adriano Caixeta•

Departamento de Cardiologia Intervencionista, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - Napoleão de Barros, 715. CEP 04024-002, Vila Clementino, SP - Brasil
E-mail: adriano.caixeta@einstein.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200530>

se buscava viabilizar a ICP com stent único planejado no cenário do Sistema Público de Saúde. O objetivo foi avaliar a RCEI e os principais eventos adversos do SF *versus* SNF. Apesar de não haver diferenças relevantes relacionadas à TS, IM, acidente vascular cerebral, angina *pectoris* ou morte, houve uma redução significativa da RIS (10,1% vs. 1,4%; $p=0,018$) e, conseqüentemente, da revascularização da lesão-alvo (RLA) (7,3% vs. 1,4%; $p=0,058$) com SF, evitando procedimentos de repetição. As diferenças de efetividade a favor do SF, para RIS e RLA, foram de 8,7% e 5,9%, respectivamente, com RCEI de R\$18.816,09 e R\$27.745,76. O estudo foi realizado em um horizonte temporal de 1 ano e o aumento da análise para 5 anos pode melhorar ainda mais a relação custo-benefício do SF. Os autores concluíram que, no cenário do sistema público de saúde brasileiro, os SF de segunda geração eram custo-efetivos, de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Os formuladores de políticas nos sistemas de saúde enfrentam decisões difíceis sobre como alocar recursos escassos. Embora as RCEI sejam indubitavelmente informativas para a avaliação da relação custo/benefício, elas também precisam ser consideradas juntamente com a acessibilidade, o impacto no orçamento, a equidade, a viabilidade e qualquer outro critério considerado importante no contexto local. Os valores-limite da RCEI de £20.000 a £30.000 e US\$50.000 têm sido aplicados de maneira convencional no Reino Unido (RU) e nos Estados Unidos (EUA), respectivamente, para orientar os formuladores de políticas nas decisões de alocação de recursos.^{8,9} Se a RCEI para uma nova tecnologia cair abaixo de £20.000 (Reino Unido) ou US\$50.000 (EUA) por QALYs ganhos,

essa tecnologia geralmente é recomendada para compra pelo sistema nacional de saúde. No entanto, conforme declarado por Pessoa et al.,⁷ não há um limite claro de RCEI no Brasil como orientação para incorporar medicamentos e dispositivos no sistema público de saúde. De fato, os limiares de custo-efetividade sugeridos pela OMS para uso em países de baixa e média renda são de 1 a 3 vezes o PIB per capita¹⁰ por ano de vida perdido ajustado por incapacidade (DALY) salvo, o que não é o desfecho considerado pelos autores. Ainda assim, o limite de R\$31.587,00 utilizado por Pessoa et al.⁷ foi desenvolvido inicialmente para análise por DALY salvo e, em seguida, como um limiar para o teto de custo-efetividade da análise por QALY salvo e até por ano de vida salvo. No entanto, não foi utilizado como limiar para análises de custo-efetividade que consideram outros desfechos, não diretamente relacionados à sobrevida. Embora analisando um desfecho diferente, Pessoa et al.⁷ destacaram que o aumento de custo para fornecer acesso ao SF não é tão alto quanto foi considerado anteriormente. Finalmente, esforços foram feitos recentemente pelo governo brasileiro para melhorar a análise de custo-efetividade do nosso sistema universal de saúde, o maior do mundo.

Em conclusão, à luz dos custos decrescentes do SF, o desenvolvimento constante de dispositivos de nova geração e resultados favoráveis de metanálises robustas recentes, o SF parece ser custo-efetivo e, portanto, deve ser adotado como padrão para ICP de rotina no cenário do sistema público de saúde brasileiro, assim como na maioria dos países desenvolvidos do mundo.

Referências

1. Duckers HJ, Nabel EG, Serruys PW, eds. Essentials of restenosis [Internet]. Totowa, NJ: Human Press; 2007.
2. Baschet L, Bourguignon S, Marque S, Durand-Zaleski I, Teiger E, Wilquin F, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2016;3(2):e000445.
3. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873–91.
4. Schur N, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez AF. Cost-effectiveness of everolimus-eluting versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: An analysis from the EXAMINATION randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201985.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). [Internet]. Portaria MS-SCTIE no. 29 de 27/8/2014. [acesso em 2017 dez. 14]. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/.../JU_PT-MS-SCTIE-29_270814.pdf
7. Pessoa JA, Maia E, Maia F, Oliveira MS, Araújo DV, Ferreira E, Albuquerque DC. Custo-efetividade do Stent Farmacológico na Intervenção Coronariana Percutânea no SUS. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):80-89.
8. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371(9):796-7.
9. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):925-30.
10. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Smith PC. Written evidence to the House of Commons Health Select Committee on the NICE cost-effectiveness threshold. 2013. [Cited in 2019 Apr 10]. Available from: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201213/cmselect/cmhealth/782/782vw55.htm>.



Implementação do Programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do *Get With The Guidelines*® em Hospitais Brasileiros: Desenho do Estudo e Fundamento

Implementation of a Best Practice in Cardiology (BPC) Program Adapted from Get with the Guidelines in Brazilian Public Hospitals: Study Design and Rationale

Fabio Papa Taniguchi,¹ Sabrina Bernardez-Pereira,¹ Suzana Alves Silva,¹ Antônio Luiz Pinho Ribeiro,² Louise Morgan,³ Anne B. Curtis,⁴ Kathryn Taubert,⁵ Denilson Campos de Albuquerque,⁶ Bernadete Weber,¹ Pedro Paulo Magalhães Chrispim,¹ Camila Pereira Pinto Toth,¹ Erica Deji Moura Morosov,¹ Gregg C. Fonarow,⁷ Sidney C. Smith Jr.,⁸ Angelo Amato Vincenzo de Paola⁹

Hospital do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil

American Heart Association Inc,³ Dallas, Texas – EUA

University at Buffalo - The State University of New York,⁴ Buffalo, New York – EUA

American Heart Association Switzerland,⁵ Basel – Suíça

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

University of California Los Angeles,⁷ Los Angeles, Califórnia – EUA

University of North Carolina at Chapel Hill,⁸ Chapel Hill, North Carolina – EUA

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Existem grandes oportunidades de melhoria da qualidade do cuidado cardiovascular em países em desenvolvimento por meio da implementação de um programa de qualidade.

Objetivo: Avaliar o efeito de um programa de Boas Práticas em Cardiologia (BPC) nos indicadores de desempenho e desfechos clínicos dos pacientes relacionados à insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e síndromes coronarianas agudas em um subconjunto de hospitais públicos brasileiros.

Métodos: O programa Boas Práticas em Cardiologia (BPC) foi adaptado do programa *Get With The Guidelines* (GWTG) da *American Heart Association* (AHA) para ser utilizado no Brasil. O programa está sendo iniciado em três domínios de cuidado simultaneamente (síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca), o que consiste em uma abordagem nunca testada no GWTG. Existem seis eixos de intervenções utilizadas pela literatura sobre tradução do conhecimento que abordará barreiras locais identificadas por meio de entrevistas estruturadas e reuniões regulares para auditoria e feedback. Planeja-se incluir no mínimo 10 hospitais e 1500 pacientes por doença cardíaca. O desfecho primário inclui as taxas de adesão às medidas de cuidado recomendadas pelas diretrizes. Desfechos secundários incluem o efeito do programa sobre o tempo de internação, mortalidade global e específica, taxas de readmissão, qualidade de vida, percepção do paciente sobre saúde e adesão dos pacientes às intervenções prescritas.

Resultados: Espera-se, nos hospitais participantes, uma melhoria e a manutenção das taxas de adesão as recomendações baseadas em evidência e dos desfechos dos pacientes. Este é o primeiro programa em melhoria da qualidade a ser realizado na América do Sul, que fornecerá informações importantes de como programas de sucesso originados em países desenvolvidos como os Estados Unidos podem ser adaptados às necessidades de países com economias em desenvolvimento como o Brasil. Um programa bem sucedido dará informações valiosas para o desenvolvimento de programas de melhoria da qualidade em outros países em desenvolvimento.

Conclusões: Este estudo de mundo real proverá informações para a avaliação e aumento da adesão às diretrizes de cardiologia no Brasil, bem como a melhora dos processos assistenciais. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):92-99)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca; Fibrilação Atrial; Síndrome Coronariana Aguda; Melhoria de qualidade/tendências; Guias como Assunto.

Correspondência: Fabio Papa Taniguchi •

Hospital do Coração - Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147. CEP 04004-030, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ftaniguchi@hcor.com.br

Artigo recebido em 18/07/2019, revisado em 14/08/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190393>

Abstract

Background: There are substantial opportunities to improve the quality of cardiovascular care in developing countries through the implementation of a quality program.

Objective: To evaluate the effect of a Best Practice in Cardiology (BPC) program on performance measures and patient outcomes related to heart failure, atrial fibrillation and acute coronary syndromes in a subset of Brazilian public hospitals.

Methods: The Boas Práticas em Cardiologia (BPC) program was adapted from the American Heart Association's (AHA) Get With The Guidelines (GWTG) Program for use in Brazil. The program is being started simultaneously in three care domains (acute coronary syndrome, atrial fibrillation and heart failure), which is an approach that has never been tested within the GWTG. There are six axes of interventions borrowed from knowledge translation literature that will address local barriers identified through structured interviews and regular audit and feedback meetings. The intervention is planned to include at least 10 hospitals and 1,500 patients per heart condition. The primary endpoint includes the rates of overall adherence to care measures recommended by the guidelines. Secondary endpoints include the effect of the program on length of stay, overall and specific mortality, readmission rates, quality of life, patients' health perception and patients' adherence to prescribed interventions.

Results: It is expected that participating hospitals will improve and sustain their overall adherence rates to evidence-based recommendations and patient outcomes. This is the first such cardiovascular quality improvement (QI) program in South America and will provide important information on how successful programs from developed countries like the United States can be adapted to meet the needs of countries with developing economies like Brazil. Also, a successful program will give valuable information for the development of QI programs in other developing countries.

Conclusions: This real-world study provides information for assessing and increasing adherence to cardiology guidelines in Brazil, as well as improvements in care processes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):92-99)

Keywords: Cardiovascular Diseases/physiopathology; Heart Failure; Atrial Fibrillation; Acute Coronary Syndrome; Quality Improvement/trends; Guidelines as Topic.

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

Introdução

O sistema de saúde público no Brasil atende cerca de 70% da população do país e atua como o serviço de atenção primária à saúde.¹ Apesar de inúmeras iniciativas do governo federal para melhorar a eficiência do sistema de saúde brasileiro, seus resultados têm sido inconsistentes, indicando uma grande necessidade de melhoria.^{1,2} Além disso, pouco tem sido feito para se controlar a subutilização ou o uso excessivo de recursos destinados à saúde, e as barreiras para a adoção de terapias baseadas em evidências em todo o país.²

Tem se observado grande variabilidade na qualidade do cuidado, avaliada por instituições de saúde no Brasil por meio de medidas de desempenho, com o apoio da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).³⁻⁵ Iniciativas educativas e programas de melhoria da qualidade (MQ) têm ajudado a melhorar o cuidado oferecido a pacientes com doença cardiovascular (DCV).^{6,7} Assim, intervenções clínicas bem alinhadas, tal como o programa de MQ plurianual da *American Heart Association* (AHA) intitulado *Get With the Guidelines* (GWTG), se adaptadas às diretrizes e ao sistema de saúde do Brasil, poderiam ter impactos significativos sobre o tratamento e desfechos de pacientes com DCV e padrões de conduta por parte dos cuidadores.

O GWTG é um programa de MQ criado pela AHA e a Associação Americana de Acidente Vascular Cerebral (ASA, *American Stroke Association*) com o objetivo de melhorar o cuidado de pacientes com DCV hospitalizados. O programa foi criado para auxiliar hospitais em reformular o cuidado a doenças cardíacas de alto custo econômico, tais como síndrome coronariana aguda (SCA), fibrilação

atrial (FA), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral, e validado nos Estados Unidos nos últimos 17 anos. O programa melhorou a qualidade do cuidado oferecido durante a internação hospitalar, bem como desfechos dos pacientes e custos.⁸

É dentro desse contexto, após adaptação apropriada ao sistema de saúde brasileiro, que este novo programa está sendo lançado. Seu principal objetivo é avaliar a taxa de adesão de profissionais da saúde que trabalham em hospitais às recomendações mais recentes das diretrizes da AHA e da SBC sobre IC, FA e SCA, bem como seu efeito sobre os desfechos e a qualidade de vida dos pacientes antes e após a implementação do programa Boas Práticas em Cardiologia (BPC), adaptado da iniciativa GWTG. Tal iniciativa no Brasil é resultado de uma colaboração tripartite entre a AHA, a SBC e o Ministério da Saúde, com participação do Hospital do Coração (HCor), para ser testada em alguns hospitais públicos e, se comprovada sua eficiência, para ser implementada em todo o país.

Métodos

O BPC é um programa de MQ que foi adaptado do GWTG e aprovado pelo Comitê de Ética do centro coordenador (sob o número 48561715.5.1001.0060). O programa será implementado em hospitais terciários das cinco macrorregiões do Brasil. Os comitês e grupos de gerenciamento do estudo estão descritos no Apêndice 1.

Após aceitação em participar do estudo pelas instituições e aprovação dos comitês de ética locais, o grupo gestor fará uma visita inicial para assegurar que a instituição possui a

infraestrutura necessária para participar do programa, e para apresentar o programa à direção da instituição.

O efeito do programa sobre o desempenho da instituição, a qualidade de vida e desfechos clínicos será avaliado em um estudo coorte quase-experimental por meio de coleta de dados antes e após a implementação do programa BPC.

Antes da intervenção, a avaliação será realizada durante um período de aproximadamente dois meses antes da implementação do programa BPC na instituição, ou após a inclusão dos primeiros 15 pacientes em cada braço. A avaliação pós-intervenção será realizada após a primeira intervenção, e terá duração de aproximadamente 18 meses. Os pacientes serão acompanhados por telefone um mês e seis meses após alta hospitalar por entrevistadores treinados locais.

Uma equipe multidisciplinar composta de um líder local, médicos, enfermeiros, e educadores será responsável por estabelecer estratégias locais para melhoria, e reunir esforços para o programa local.

População

Serão considerados elegíveis pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos nos hospitais selecionados com um diagnóstico primário de IC aguda (CID-10 I50; I50.0; I50.1 ou I50.9), SCA (CID-10 códigos I20.0 a I21.9 e I22.0 a I22.9) ou FA/flutter atrial (CID-10 I-48), independentemente de história prévia de quaisquer dessas condições, e que aceitem a participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento. A identificação de pacientes com FA ou flutter atrial será realizada no ambulatório. Os critérios de elegibilidade estão descritos em detalhes no Apêndice 2.

Definição das medidas de desempenho e métricas de qualidade

As medidas de desempenho e métricas de qualidade foram selecionadas daquelas sugeridas pelo Colégio Americano de Cardiologia (ACC, *American College of Cardiology*)/AHA para IC,⁹ SCA¹⁰ e FA¹¹ para compor dois conjuntos de indicadores para cada uma dessas condições. Como descrito anteriormente, o primeiro conjunto de indicadores derivaram das recomendações classe I das últimas diretrizes do ACC/AHA e incluíram comentários públicos e um processo de revisão por pares, enquanto o segundo conjunto derivou-se de outras recomendações sem seguir uma metodologia restrita.^{12,13} Essas métricas de desempenho e de qualidade foram então revisadas e adaptadas às diretrizes atuais no Brasil.

Foram selecionadas 21 medidas de desempenho, cinco para IC, nove para SCA e sete para FA (Tabela 1). Outras 22 métricas de qualidade foram incluídas nos três braços do programa, nove para IC, seis para SCA e sete para FA (Apêndice 3). Pacientes elegíveis são definidos como aqueles sem intolerância ou contraindicações documentadas às medidas específicas.

As taxas de adesão às recomendações serão medidas utilizando-se abordagem baseada em oportunidades segundo metodologia recomendada pelo ACC e AHA.¹⁴

Medidas de desfecho

Tempo de internação, mortalidade hospitalar, mortalidade por doença cardíaca um mês e seis meses, e ocorrência de reinternação durante um mês e seis meses por uma causa relacionada ao índice de admissão serão computados.

Além disso, serão medidas qualidade de vida pelo questionário WHOQOL-BREF¹⁵ e a percepção em saúde pelo Numering Rating Scale (NRS)¹⁶ na alta hospitalar e seis meses depois.

Identificação de barreiras no tempo basal

Possíveis causas de não adesão às diretrizes que requeiram intervenções específicas serão identificadas por discussão com as instituições, por meio de entrevista semiestruturada (Apêndice 4). A entrevista semiestruturada será realizada antes do início do projeto para mapear processos institucionais e fluxo do cuidado em cada braço no qual a instituição participa. Essas entrevistas têm o objetivo de identificar mudanças comportamentais específicas necessárias para estimular a participação no programa BPC e a adesão às recomendações das diretrizes. Assim, quando os processos do cuidado falham em implementar as terapias recomendadas, mudanças podem ser implementadas para melhorar um processo ou cuidado específico.

Coleta de dados

Dados clínicos dos pacientes incluídos serão registrados em uma base de dados em rede (MySQL versão 5.7 ou mais recente) desenvolvida especificamente para este projeto. Cada instituição será responsável pela coleta de seus dados, que será realizada por uma equipe treinada, sob a supervisão do líder local. Os dados serão extraídos dos prontuários médicos e entrevistas estruturadas realizadas diretamente com os pacientes durante a hospitalização após um mês e seis meses de acompanhamento.

Os dados incluirão dados demográficos, comorbidades e fatores de risco, sintomas na admissão, alfabetização em saúde, perfil de risco de acordo com padrões internacionais para cada braço do programa,¹⁷⁻²¹ tratamentos e procedimentos realizados dentro e fora do hospital, medicamentos na alta hospitalar e prevenção secundária, aconselhamento na alta e adesão dos pacientes às recomendações.

Manejo dos dados e controle de qualidade

Todos os dados serão tratados como informação protegida e armazenados em segurança em um servidor de rede, protegido por senha, e acessível em tempo real por meio de um navegador da web, por qualquer usuário aprovado.

A acurácia e a integridade dos dados serão asseguradas seguindo-se as mesmas metodologias do GWTC.^{22,23}

Intervenções de MQ e reconhecimento do hospital

Diferentemente da abordagem feita nos EUA, o programa brasileiro utiliza uma estrutura didática baseada no estudo de Michie et al.,²⁴ As intervenções foram agrupadas em sete domínios com objetivo de provocar mudanças comportamentais (facilitação e restrição; modelagem; reestruturação do meio ambiente; educação; incentivos

Tabela 1 – Medidas de desempenho

Tempo	Medida de desempenho	Definição	IC	FA	SCA
Dentro de 24h da admissão	Aspirina precoce*	Proporção de pacientes com SCA que recebem aspirina nas 24 horas a partir da chegada ao hospital			•
	Terapia de reperfusão adequada	Proporção de pacientes com IAMCST submetidos a trombólise nos primeiros 30 minutos ou angioplastia primária dentro de 90 minutos da chegada ao hospital			•
	Avaliação dos fatores de risco para tromboembolismo	Proporção de pacientes com FA não valvar/flutter atrial com uma avaliação pelo escore de risco CHADS2-VASc documentada		•	
Durante hospitalização	Avaliação do risco de sangramento	Proporção de pacientes com avaliação de risco por HAS-BLED documentada		•	
	Avaliação da função ventricular esquerda	Proporção de pacientes com IC com algum registro da função do ventrículo esquerdo, seja no prontuário médico ou relatórios outros relatórios acessíveis nos registros hospitalares 12 meses antes da admissão ou durante a hospitalização, ou com uma avaliação médica agendada após a alta	•		
	Aspirina*	Proporção de pacientes com SCA com prescrição de aspirina na alta			•
Na alta	IECA/BRA*	Proporção de pacientes com IC com FEVE < 40% ou pacientes com SCA com FEVE < 45% com prescrição de IECA/BRA na alta	•	•	•
	Betabloqueadores*	A proporção de pacientes com IC com FEVE ≤ 40% em uso de um betabloqueador com eficácia comprovada (Bisoprolol, Carvedilol, Succinato de Metoprolol CR/XL) prescrito na alta			
		Proporção de pacientes com SCA com um betabloqueador prescrito na alta	•	•	•
	Anticoagulantes*	Proporção de pacientes com FA e alto risco de tromboembolismo de acordo com o escore CHADS2_VASc, em uso de anticoagulantes			•
		Proporção de pacientes com FA e DAC, AVC/AIT, DVP ou diabetes, com prescrição de estatina na alta			
	Estatinas*	Proporção de pacientes com SCA sem contraindicações, com prescrição de estatina para controle de LDL na alta		•	•
	Inibidores de aldosterona*	Proporção de pacientes com IC e FEVE ≤ 35% em uso de inibidores de aldosterona	•		
Na alta	Controle da pressão sanguínea	Proporção de pacientes com SCA em uso de medicamentos para controle da pressão sanguínea			•
	Aconselhamento para parar de fumar	Proporção de pacientes com SCA, fumantes ativos nos últimos 12 meses, que receberam aconselhamento para parar de fumar durante a internação ou na alta			•
	Visita de retorno	Proporção de pacientes com FA que receberam alta usando Varfarina e tiveram um planejamento de retorno para acompanhamento do INR antes da alta		•	
	Consulta pós-alta	Proporção de pacientes com IC com visita de acompanhamento agendada e documentada	•		

* Somente pacientes elegíveis, sem contraindicações, serão computados no denominador. SCA: síndrome coronária aguda, IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina, FA: fibrilação atrial, BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; IC: insuficiência cardíaca; RNI: razão normalizada internacional; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento; DVP: doença vascular periférica; AIT: acidente isquêmico transitório.

e persuasão; coerção; e treinamento). Esses grupos de intervenção serão implementados em todas as instituições participantes e poderão ser enfatizados individualmente no decorrer do estudo de acordo com as barreiras identificadas no tempo basal e com os relatórios mensais sobre adesão total e específica às recomendações. A descrição das intervenções em cada um desses grupos encontra-se na Figura 1.

A coordenação dessas intervenções será realizada por um enfermeiro membro do grupo gestor, e será feita por meio de checklists e lembretes, webinars, relatórios automáticos e relatórios em tempo real por um banco de dados eletrônico, materiais educativos, reuniões quinzenais para auditoria e

feedback, e reconhecimentos e treinamento dos hospitais quanto a metodologias de MQ para implementação de ciclos rápidos de melhoria usando instrumentos recomendados pelo IHI, *Institute for Healthcare Improvement*.^{25,26} Serão usados no decorrer do estudo, conceitos de melhoria tais como treinamento de equipe de MQ e estabelecimento de metas com base nas barreiras que necessitam ser superadas, e monitoramento e análise dos resultados.

Os relatórios eletrônicos captarão informações em tempo real ao serem preenchidos na base de dados eletrônica do estudo. Nos relatórios, serão incluídos gráficos de execução específicos descrevendo as tendências temporais mensais das

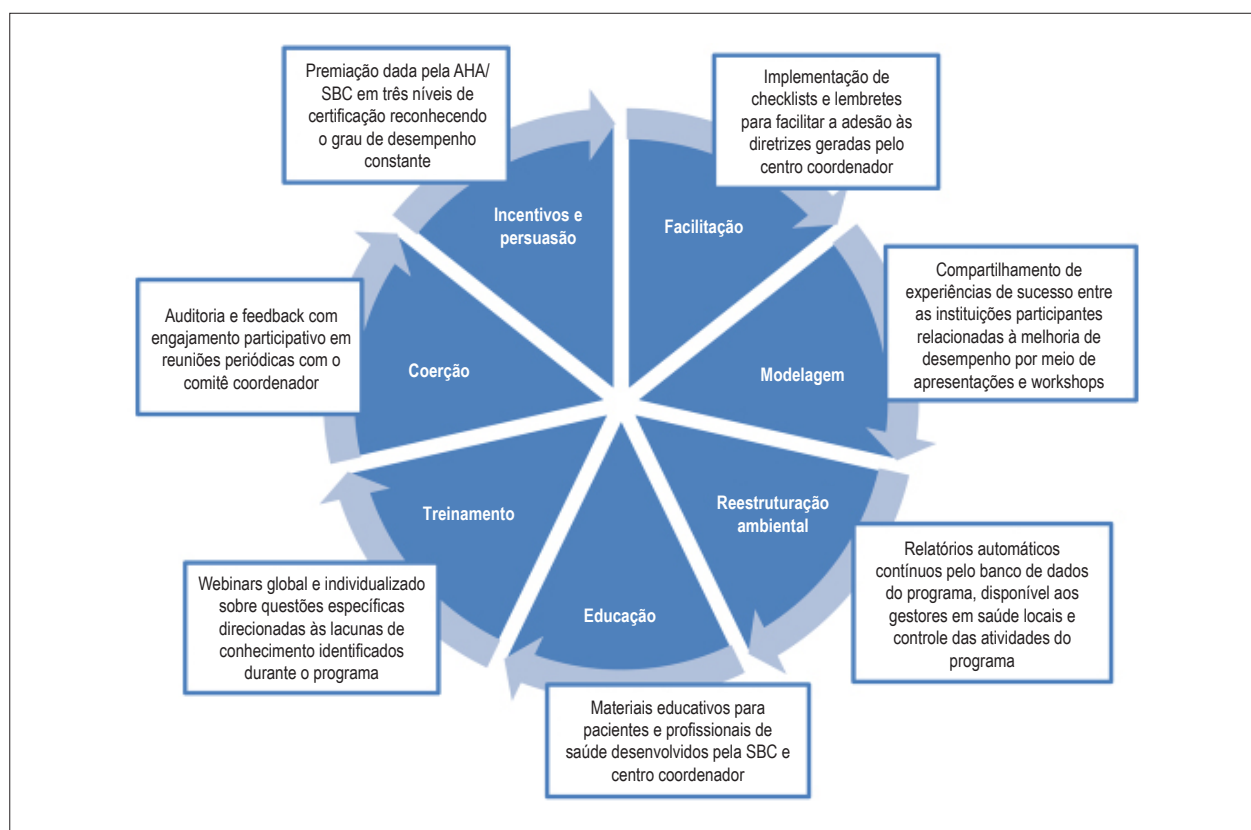


Figura 1 – Eixos de intervenção *Meta de mudança de comportamento: profissionais de saúde & Meta de mudança de comportamento: Pacientes e profissionais da saúde # Meta de mudança de comportamento: gestores de saúde.

taxas de adesão global e específica da instituição em relação a uma meta pré-estabelecida de 85% e às taxas medianas observadas no período selecionado para aquela mesma instituição.²⁷ Cada instituição poderá ver, em tempo real, seus próprios gráficos, bem como os gráficos mostrando as taxas médias das outras instituições participantes (em anonimato). O centro coordenador poderá acompanhar todas as instituições participantes concomitantemente.

Para este projeto, estabelecemos como meta um limiar de 85% com base em resultados prévios do GWTC que mostraram uma melhora nos desfechos clínicos quando as instituições alcançaram esse limiar.²⁸ Os hospitais receberão um prêmio em bronze pela SBC caso alcancem esse limiar por pelo menos três meses consecutivos, um prêmio em prata caso mantenham esses resultados por pelo menos seis meses, e um prêmio de ouro caso continuem no limiar (ou acima) por 12 meses consecutivos.

Análise dos dados

A análise dos dados será realizada utilizando-se o programa R versão 3.4.0 ou mais recente.

Os hospitais serão excluídos da análise de determinada medida de desempenho se no denominador houver um número menor que 10 pacientes.

As variáveis contínuas com distribuição normal serão apresentadas em média e desvio padrão, e aqueles com

distribuição não normal como mediana e percentis (25° e 75°). As variáveis ordinais ou categóricas serão apresentadas como frequências absolutas, porcentagens e intervalos de confiança de 95%. Dados faltantes serão abordados de acordo com cada análise e considerados como não adesão para a medida específica.

O efeito longitudinal do programa sobre IC, SCA e FA será avaliado comparando-se as taxas globais de adesão às recomendações antes e após sua implementação nas instituições participantes quinzenalmente, utilizando-se um modelo linear generalizado misto (MLGM) para análise de tendência temporal por um horizonte de tempo de 18 meses. O efeito será expresso em médias de proporções e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Espera-se que a abordagem de efeitos aleatórios do MLGM detecte diferenças basais entre as instituições.²⁹

Escore de qualidade de vida serão calculados utilizando-se a metodologia descrita no manual do questionário WHOQOL-BREF.³⁰ O escore total consiste na média dos escores dos quatro domínios do instrumento (saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente).³⁰ A consistência interna do instrumento será calculada utilizando-se o coeficiente alfa de Cronbach. Um valor acima de 0,7 será considerado apropriado.

Os resultados das variáveis dependentes de mortalidade, taxa de readmissão, tempo de internação, variação na

qualidade de vida e na percepção em saúde, observados ao longo do tempo nas instituições participantes, serão ajustados pelo MLGM multivariado quanto às variáveis demográficas, clínicas e socioeconômicas, gravidade da doença, fatores de risco, percepção da saúde (NRS), nível de alfabetismo em saúde, e grau de adesão geral e específica da instituição às recomendações clínicas. As variáveis serão incluídas no modelo quando estiverem associadas na análise univariada e bivariada ($p < 0,10$) e de acordo com a relevância clínica. Serão calculados odds ratio e riscos relativos, conforme apropriado, com respectivo IC95%.

Todas as análises serão bicaudais e realizadas de maneira independente em cada braço do protocolo, adotando-se um nível de significância de 0.05.

Discussão

Por que este projeto é necessário?

No Brasil, um país vasto e com um sistema universal de saúde complexo,¹ a qualidade do cuidado cardiovascular tem sido o tema de avaliação e preocupação. O acesso dos pacientes aos vários níveis de saúde varia por todo o país e a qualidade do cuidado oferecido é bastante heterogêneo.^{1,2}

Assim como em outras partes do mundo e apesar de esforços da sociedade médica em publicar diretrizes clínicas, a mortalidade relacionada às DCVs ainda é alta, refletindo a dificuldade dos pacientes em terem acesso a terapias e cuidados recomendados em tempo apropriado.^{31,32}

Registros realizados pela SBC em várias regiões do Brasil mostraram uma alta variação na qualidade do cuidado a condições cardiovasculares de alto encargo econômico,^{32,33} tais como doença arterial coronariana (DAC),^{3,34} IC,⁴ acidente vascular cerebral, e FA.³⁵ Esses registros mostraram que a adesão a terapias baseadas em evidência ainda é insuficiente e, pelo menos para IC, a ausência de terapias adequadas é mais crítica em instituições públicas não acadêmicas das regiões mais pobres do Brasil.⁴ Também se observou que a morbidade e a mortalidade relacionadas à IC são muito maiores que àquelas em países desenvolvidos, mesmo após ajuste por região, número de leitos hospitalares e tipo de instituição. Os registros brasileiros deram uma grande contribuição ao demonstrar como tem sido a abordagem dessas condições altamente prevalentes em todo o país. No entanto, não têm abordado a lacuna existente na implementação dessas intervenções que têm dificultado a ocorrência de melhorias na qualidade do cuidado. Ainda, esses registros não controlaram situações em que terapias específicas não são recomendadas ou são contraindicadas.^{3,4,34,35}

Os dois ensaios randomizados realizados no Brasil (BRIDGE-ACS e IMPACT-AF) para testar intervenções multifacetadas para melhorar a adesão às recomendações de diretrizes mostraram que a implementação de intervenções de MQ é viável e pode ser eficaz.^{6,7} Contudo, esses estudos não levaram em consideração barreiras relacionadas ao contexto local, não testaram se os resultados observados sobre adesão às recomendações são mantidos ao longo do tempo, ou o efeito das intervenções na qualidade de vida dos pacientes.^{6,7} O estudo BRIDGE-ACS, por exemplo, que foi realizado

principalmente em instituições acadêmicas,³⁶ atingiu no máximo 68% de adesão a terapias agudas e somente 51% se fossem consideradas todas as terapias agudas e na alta, sem impacto na mortalidade em 30 dias.⁶ O programa GWTG mostra que os hospitais que atingem 85% de adesão a terapias baseadas em evidência alcançaram melhores resultados em desfechos clínicos.^{37,38}

Esses achados fornecem um argumento convincente para a implementação da iniciativa de MQ em hospitais brasileiros que considera a complexidade da realidade local e que já foi testada e cuja eficácia demonstrada previamente. O programa GWTG, implementado em cerca de 50% dos hospitais nos EUA, mostrou um efeito duradouro sobre a mortalidade, tempo de internação e custos.³⁹ Existe, então, um potencial de diminuição do encargo econômico imposto pela SCA, IC, e FA sobre o sistema de saúde brasileiro.

Em que se difere o programa brasileiro?

O programa GTWG funciona nos EUA há mais de 15 anos. Apesar disso, somente recentemente, em 2016, um outro país (a China) beneficiou-se de um programa similar para SCA.³⁶ No Brasil, estamos iniciando o programa em três dimensões – SCA, FA e IC. Um programa de qualidade de abrangência nacional, com foco em diferentes condições, que inclua ambulatorios ainda não foi testado no programa GWTG.^{8,22} Ainda, a ideia de desfechos relatados pelo próprio paciente, incluindo a qualidade de vida, foi contemplada pelo programa BPC e pode ajudar ministérios e sociedades de cardiologia em direcionar políticas de saúde às necessidades locais.

A identificação de barreiras e facilitadores em cada hospital é considerada uma das etapas chaves no sucesso de estratégias de implementação clínica. Neste projeto, estamos utilizando, como modelo conceitual, uma estrutura didática proposta por Michie, Stralen e West,²⁴ que integra uma ampla gama de mecanismos dinâmicos e interativos para promover mudanças comportamentais resultantes da interação entre o indivíduo (capacidade e motivação) e o meio ambiente (oportunidades).²⁴ Esse modelo também auxiliará o centro coordenador em identificar e agir sobre necessidades institucionais específicas durante o projeto. Dessa maneira, em algumas instituições, o foco da intervenção será melhorar a capacidade, enquanto em outras será aumentar a motivação, ou ainda, aumentar ou restringir o fornecimento de oportunidades, individualmente ou em conjunto, dependendo dos objetivos de cada instituição. Intervenções como o programa de premiações que foi considerado uma das chaves para o sucesso no programa GWTG será enfatizado em todas as instituições participantes.⁴⁰

Aprendizados da experiência *escola aberta* do IHI, que incluiu a formatação da intervenção de auditoria e feedback por meio de gráficos de execução, também serão usados neste projeto.⁴¹ Essas abordagens consideram dados institucionais longitudinais de métricas de qualidade, não só em relação aos padrões médios de referência de outras instituições, como também aos objetivos estabelecidos para aquela instituição pela linha mediana de escores para todo o período de observação.^{27,41} Essa curva de feedback permite que a instituição se avalie continuamente e redefina processos em ciclos

rápidos de melhoria,^{25,26} considerando como seu desempenho difere-se do objetivo e se ajustes feitos em suas intervenções multidisciplinares estão resultando em melhoria constante.

Conclusão

Este novo programa de MQ será oferecido a instituições públicas brasileiras selecionadas e abordará questões referentes ao contexto local que permitirá a identificação de barreiras específicas à adoção de padrões de cuidado. Ele tem o potencial de prover soluções que possam resultar em melhoria constante na adesão a terapias baseadas em evidências e desfechos dos pacientes.

Espera-se que as estratégias implementadas contribuam para a criação de uma cultura organizacional focada na construção e troca de conhecimento entre instituições em todo o país, promovendo, assim, o avanço na qualidade do cuidado da cardiologia no Brasil.

Apoio financeiro

Este estudo é financiado por subsídios independentes destinados à aprendizagem e troca de experiências da TAKEDA e da Pfizer, em parceria com a SBC, e pela verba do Ministério da Saúde por meio do PROADI-SUS.⁴² ALPR recebe bolsas escolares das agências brasileiras de pesquisa CNPq e FAPEMIG.

Agradecimentos

Ao Dr. Leopoldo Soares Piegas e Dr. Felix José Alves Ramires pelas contribuições ao delineamento inicial deste projeto e por compartilharem suas experiências em implementação de estratégias de MQ em IC e SCA no HCor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva SA, Morgan L, Taubert K, Smith Jr.

SC, Paola AAV, Curtis AB; Obtenção de dados: Toth CPP, Morosov EDM; Análise e interpretação dos dados: Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva SA, Chripim PPM, Toth CPP, Morosov EDM; Análise estatística: Bernardez-Pereira S, Silva AS; Obtenção de financiamento: Taniguchi FP, Morgan L, Taubert K, Weber B, Smith Jr. SC, Paola AAV, Curtis AB, Albuquerque DC; Redação do manuscrito: Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva SA, Ribeiro AL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva SA, Ribeiro AL, Morgan L, Taubert K, Weber B, Chripim PPM, Toth CPP, Morosov EDM, Fonarow GC, Smith Jr. SC, Paola AAV, Curtis AB, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo PROADI-SUS e parcialmente financiado pelo *American Heart Association*.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Coração sob o número de protocolo 48561715.5.1001.0060. 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. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet*. 2011;377(9782):2042-53.
2. Cragolati M, Lindelow M, Couttolenc B. Improving efficiency and quality of health care services. In: Twenty years of health system reform in Brazil: an assessment of the Sistema Único de Saúde. Washington, DC: The World Bank; 2013.
3. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJ, et al. Use of evidence-based interventions in acute coronary syndrome - Subanalysis of the ACCEPT registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):319-26.
4. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-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.
5. Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):6-13.
6. Berwanger O, Guimaraes HP, Laranjeira LN, Cavalcanti AB, Kodama AA, Zazula AD, et al. Effect of a multifaceted intervention on use of evidence-based therapies in patients with acute coronary syndromes in Brazil: the BRIDGE-ACS randomized trial. *JAMA*. 2012;307(19):2041-9.
7. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1737-46.
8. Ellrodt AG, Fonarow GC, Schwamm LH, Albert N, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Synthesizing lessons learned from get with the guidelines: the value of disease-based registries in improving quality and outcomes. *Circulation*. 2013;128(22):2447-60.
9. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Jr, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures) endorsed by the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1144-78.
10. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, Fesmire FM, Lambrew CT, Landrum MB, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2006;113(5):732-61.

11. Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, Ezekowitz MD, Gitman P, Go AS, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):865-84.
12. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures, Bonow RO, Masoudi FA, Rumsfeld JS, DeLong E, Estes NA 3rd, et al. ACC/AHA classification of care metrics: performance measures and quality metrics: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation*. 2008;118(24):2662-6.
13. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, et al. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation*. 2005;111(13):1703-1712.
14. Eapen ZJ, Fonarow GC, Dai D, O'Brien SM, Schwamm LH, Cannon CP, et al. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: an analysis from the American Heart Association's Get With The Guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(6):610-8.
15. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev. Saúde Pública*. 2000;34(2):178-83.
16. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36.
17. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
18. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörälä K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J*. 1992;13(5):588-93.
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
20. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
21. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
22. Hao Y, Liu J, Liu J, Smith SC Jr, Huo Y, Fonarow GC, et al. Rationale and design of the Improving Care for Cardiovascular Disease in China (CCC) project: a national effort to prompt quality enhancement for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2016 Sep;179:107-15.
23. Lewis WR, Piccini JP, Turakhia MP, Curtis AB, Fang M, Suter RE, et al. Get With The Guidelines AFIB: novel quality improvement registry for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):770-7.
24. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011 Apr 23;6:42.
25. Institute for Healthcare Improvement. Quality Improvement Essentials Toolkit [Internet]. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 2019 [citado 4 jan. 2018]. Disponível em: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/Quality-Improvement-Essentials-Toolkit.aspx>.
26. Deming WE. The new economics for industry, government, education. 2nd ed. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 1994.
27. Perla RJ, Provost LP, Murray SK. The run chart: a simple analytical tool for learning from variation in healthcare processes. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(1):46-51.
28. Thomas K, Miller A, Poe G, American Heart Association/American Stroke Association, Grand Rapids, MI2American Heart Association/American Stroke Association, et al. The Association of Award Recognition From Get With The Guidelines-Resuscitation with Improved Survival Rates in In-Hospital Cardiac Arrest Events. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:A252.
29. Hedeker D. Generalized Linear Mixed Models. In: Everitt BS, Rabe-Hesketh S, Skrondal A, eds. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science: Longitudinal/Multilevel Models*: Wiley; 2005.
30. Harper A. WHOQOL-BREF: Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. In: Orley J, Power M, Kuyken W, Sartorius N, Bullinger M, Harper A, eds. *Programme on Mental Health* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1996 [citado 4 jan. 2018]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf.
31. Institute of Medicine. Committee on Quality of Health Care in America. In: *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press; 2001.
32. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
33. Azambuja MI, Foppa M, Maranhao MF, Achutti AC. Economic burden of severe cardiovascular diseases in Brazil: an estimate based on secondary data. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):148-55.
34. Berwanger O, Piva e Mattos LA, Martin JF, Lopes RD, Figueiredo EL, Magnoni D, et al. Evidence-based therapy prescription in high-cardiovascular risk patients: the REACT study. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):212-20.
35. Lopes RD, de Paola AA, Lorga Filho AM, Consolim-Colombo FM, Andrade J, Piva E Mattos LA, et al. Rationale and design of the First Brazilian Cardiovascular Registry of Atrial Fibrillation: The RECALL study. *Am Heart J*. 2016 Jun;176:10-6.
36. Tam LM, Fonarow GC, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Achievement of guideline-concordant care and in-hospital outcomes in patients with coronary artery disease in teaching and nonteaching hospitals: results from the Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(1):58-65.
37. Hong Y, LaBresh KA. Overview of the American Heart Association "Get with the Guidelines" programs: coronary heart disease, stroke, and heart failure. *Crit Pathw Cardiol*. 2006;5(4):179-86.
38. Thomas K, Miller A, Poe G. American Heart Association/American Stroke Association, Grand Rapids, MI2American Heart Association/American Stroke Association, et al. The Association of Award Recognition From Get With The Guidelines-Resuscitation with Improved Survival Rates in In-Hospital Cardiac Arrest Events. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:A252.
39. Heidenreich PA, Lewis WR, LaBresh KA, Schwamm LH, Fonarow GC. Hospital performance recognition with the Get With The Guidelines Program and mortality for acute myocardial infarction and heart failure. *Am Heart J*. 2009;158(4):546-53.
40. Birtcher KK, Pan W, Labresh KA, Cannon CP, Fonarow GC, Ellrodt G. Performance achievement award program for Get With The Guidelines--Coronary Artery Disease is associated with global and sustained improvement in cardiac care for patients hospitalized with an acute myocardial infarction. *Crit Pathw Cardiol*. 2010;9(3):103-12.
41. Institute for Health Care Improvement. QI Essentials Toolkit: Run chart & Control Chart Internet. [Cited in 2018 Jan 23]. Available from: www.fammed.usouthal.edu/Guides&JobAids/QILandingPage/Run%20Chart%20Control%20Chart.pdf
42. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Institutional Development Program of the Brazilian National Health System. *Rev. Saúde Pública*. 2011;45(4):808-11.

***Material suplementar**

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



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

Implementação de Programas de Melhoria de Qualidade Assistencial

Implementation of Healthcare Quality Improvement Programs

Felix J. A. Ramires

Universidade de São Paulo Instituto do Coração, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Implementação do Programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do Get With The Guidelines® em Hospitais Brasileiros: Desenho do Estudo e Fundamento

A incidência e a prevalência das doenças cardiovasculares crescem em todo o mundo.¹⁻³ Tal fato se dá, em parte, ao envelhecimento da população e ao acúmulo de fatores de risco associados a essas doenças. No Brasil, a expectativa de vida da população em 2019 foi estimada em 76,6 anos em uma população de 211.652.819 pessoas, avaliada pelo IBGE. Neste mesmo ano, foram registradas aproximadamente 12.168.390 internações no Sistema Único de Saúde (SUS) — Ministério da Saúde — sendo aproximadamente 1.200.000 por doenças cardiovasculares (10% do total).⁴ Além disso, a mortalidade relacionada às doenças cardiovasculares mantém-se elevada, por volta de 29% das causas de óbito anuais.⁵ Portanto, observamos o grande impacto dessas doenças no que se refere à ocupação de leitos hospitalares e a mortalidade no Brasil. Neste cenário, programas de gerenciamento de doenças crônicas têm demonstrado que o acompanhamento monitorado e multidisciplinar melhora a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico determina otimização da terapêutica, diminui o número de hospitalizações relacionadas diretamente à doença promovendo melhora importante na qualidade de vida e redução dos custos hospitalares.⁶⁻⁸ Registros brasileiros têm evidenciado a aderência às diretrizes médicas extremamente baixas.⁹ As razões para um baixo desempenho na implementação de diretrizes clínicas incluem barreiras relacionadas ao próprio sistema de saúde, ao empenho e ao aprimoramento médico, ao envolvimento multidisciplinar e ao envolvimento do próprio paciente no cuidado. Alguns estudos sugerem que por volta de 30%–40%

dos pacientes não recebem atendimento de acordo com a evidência científica atual, enquanto 20% ou mais dos cuidados prestados não são necessários ou potencialmente prejudiciais. As estratégias desenvolvidas para otimizar a aderência às diretrizes atuais têm demonstrado sucesso no manejo desses pacientes. Esse gerenciamento de doenças crônicas, voltado para a qualidade do atendimento baseada em evidências, pode promover redução de eventos clínicos. Alguns estudos, de gerenciamento e melhoria da qualidade, demonstraram redução na taxa de readmissão hospitalar em 30 dias com a adoção dessas medidas.^{10,11} Outros modelos, no monitoramento de desempenho associado a estratégias de implementação de diretrizes, promovem a melhora do cuidado e redução de desfechos. O estímulo ao cuidado e medidas de qualidade são heterogêneas em diferentes regiões e entre instituições brasileiras, resultando em desfechos também extremamente variados. A associação de medidas de desempenho, detecção de oportunidades de melhorias e desenvolvimento de estratégias para o aumento da adesão às boas práticas em saúde são fundamentais para otimização de resultados.

Neste cenário, o desenvolvimento de protocolos e estudos nacionais de gerenciamento de doenças cardiovasculares, com foco na implementação de modelos e ferramentas de melhoria na qualidade do atendimento e na implementação da adesão às melhores práticas, tem um fundamental papel na avaliação da exequibilidade e do resultado.¹²

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Prevalência; Guias como Assunto; Envelhecimento; Fatores de Risco; Ocupação de Leitos; Tratamento Farmacológico; Melhoria de Qualidade; Redução de Custos.

Correspondência: Felix J. A. Ramires •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Avenida Dr. Eneas de Carvalho de Aguiar, 44 Bloco 2 - sala 48 - andar-1. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: felix.ramires@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200679>

Referências

1. Véronique LR, Go AS, Lloyd-Jones DM, Robert J, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18-e209.
2. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2013;113:646-59
3. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117(19):2544-65.
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. [Citado em 2020 fev 12]. Disponível em <http://www.datasus.org.br>.
5. Mansur A, Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(2):755-61.
6. Sudharshan S, Novak E, Hock K, Scott MG, Geltman EM. Use of Biomarkers to Predict Readmission for Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017;119(3):445-51.
7. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A Multidisciplinary Intervention to Prevent the Readmission of Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1995 Nov 2;333(18):1190-5.
8. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Coker-Schwimmer EJJ. Transitional Care Interventions to Prevent Readmissions for Persons With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2014, 160(11):774-84.
9. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
10. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):444-50
11. Simpson M. A Quality Improvement Plan to Reduce 30-Day Readmissions of Heart Failure Patients. *J Nurs Care Qual*. 2013;29(3):280-6.
12. Taniguchi FP, Bernardez-Pereira S, Silva AS, Ribeiro ALP, Morgan L, Curtis AB, et al. Implementação do Programa Boas Práticas em Cardiologia adaptado do Get With The Guidelines® em Hospitais Brasileiros: Desenho do Estudo e Fundamento. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(1):92-99.



Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses

Quercetin Ameliorates Lipid and Apolipoprotein Profile in High-Dose Glucocorticoid Treated Rats

Hoda Derakhshanian,^{1,2} Mahmoud Djalali,³ Abolghassem Djazayeri,⁴ Mohammad Hassan Javanbakht,³ Mahnaz Zarei,³ Azita Hekmatdoost,⁵ Ghazaleh Eslamian,⁶ Seyyedeh Somayyeh Mirhashemi,¹ Ahmad Reza Dehpour⁷

Dietary Supplements and Probiotic Research Center, Alborz University of Medical Sciences,¹ Karaj - Irã

Department of Biochemistry Nutrition and Genetics, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences,² Karaj - Irã

Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences,³ Tehran - Irã

Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences,⁴ Tehran - Irã

Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology

Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,⁵ Tehran - Irã

Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,⁶ Tehran - Iran

Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences,⁷ Tehran - Irã

Resumo

Fundamento: Os glicocorticóides (GCs) são amplamente prescritos para o tratamento de numerosos distúrbios clínicos devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, e um dos efeitos indesejáveis mais comuns desses medicamentos é a dislipidemia.

Objetivo: Avaliar o efeito da quercetina, um flavonoide derivado de plantas, no perfil lipídico de ratos tratados com glicocorticóides em altas doses.

Métodos: Um total de 32 ratos *Sprague-Dawley* foram distribuídos aleatoriamente entre quatro grupos (8 ratos por grupo) e tratados por 6 semanas com uma das seguintes opções: (i) solução salina normal; (ii) 40 mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona (MP); (iii) MP + 50 mg/kg de quercetina; (iv) MP + 150 mg/kg de quercetina. O MP foi injetado por via subcutânea e a quercetina foi administrada por gavagem oral 3 dias por semana. No final do estudo, o perfil lipídico dos animais foi medido através de kits enzimáticos. Os dados foram analisados e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados: Os níveis séricos médios de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e LDL aumentaram drasticamente em animais tratados com GC em comparação com o grupo controle. Ambas as doses de quercetina (50 e 150 mg/kg) melhoraram o CT (43% e 45%), LDL (56% e 56%) e TG (46% e 55%, respectivamente). A razão Apo B/A1 diminuiu mais de 20% após a ingestão de Anti-Inflammatory Agents.

Conclusões: Esses dados sugerem que a ingestão de quercetina *Quercetin*; induzida por glicocorticóides. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):102-108)

Palavras-chave: Ratos *Sprague-Dawley*; Anti-inflamatórios; Queracina; Glicocorticoides; Dislipidemias; Triglicérides; Colesterol.

Abstract

Background: Glucocorticoids (GCs) are widely prescribed for the treatment of numerous clinical disorders due to their anti-inflammatory and immune-modulatory properties and one of the most common untoward effects of these drugs is dyslipidemia.

Objective: To evaluate the effect of quercetin, a plant-derived flavonoid, on the lipid profile of high-dose glucocorticoid treated rats.

Methods: A total of 32 *Sprague-Dawley* rats, were randomly distributed among four groups (8 rats per group) and treated for 6 weeks with one of the following: (i) normal saline; (ii) 40 mg/kg methylprednisolone sodium succinate (MP); (iii) MP + 50 mg/kg quercetin; (iv) MP + 150 mg/kg quercetin. MP was injected subcutaneously, and quercetin was administered by oral gavage 3 days a week. At the end of the study, the animals' lipid profile was measured by enzymatic kits. Data were analyzed and statistical significance was set at $p < 0.05$.

Correspondência: Hoda Derakhshanian •

Alborz University of Medical Sciences - Dietary Supplements and Probiotic Research Center - Dietary Supplements and Probiotic Research Center, Alborz

University of Medical Sciences, Safarian St., Golshahr St. Karaj 3198764653 - Irã

E-mail: h.derakhshanian@abzums.ac.ir

Artigo recebido em 05/12/2018, revisado em 30/06/2019, aceito em 14/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180397>

Results: The mean serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and LDL levels were drastically increased in GC-treated animals compared with the control group. Both doses of quercetin (50 and 150 mg/kg) ameliorated TC (43% and 45%), LDL (56% and 56%) and TG (46% and 55% respectively). Apo B/A1 ratio decreased more than 20% following quercetin intake and the decline in TC/HDL, TG/HDL, LDL/HDL ratios were significant.

Conclusions: These data suggest that quercetin intake with both doses of 50 and 150 mg/kg could be considered as a protective agent for glucocorticoid-induced dyslipidemia. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):102-108)

Keywords: Rats, Sprague-Dawley; Anti-Inflammatory Agents; Quercetin; Glucocorticoids; Dyslipidemias; Triglycerides; Cholesterol.

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

Introdução

Glicocorticóides como prednisona, metilprednisolona e dexametasona são amplamente prescritos para o tratamento de numerosas doenças clínicas, incluindo doenças pulmonares, gastrointestinais, hematológicas, cutâneas e renais, bem como transplantes de órgãos, principalmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras.¹ Embora esses medicamentos tenham tais benefícios, seus efeitos adversos, como hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, osteoporose, atrofia muscular e obesidade, devem ser levados a sério.² O metabolismo lipídico deficiente é uma das reações indesejáveis mais comuns; a utilização de GCs em altas doses ou administrados em longo prazo causam nos usuários uma aparência semelhante à da síndrome de Cushing. Em outras palavras, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são altamente prevalentes em pacientes submetidos a terapia com GC por períodos prolongados e, em última análise, podem levar a riscos de aterosclerose.³⁻⁴ No entanto, quando a administração desses medicamentos imunossupressores é inevitável, devemos procurar alguns medicamentos ou produtos naturais para minimizar seus efeitos indesejáveis.

A quercetina, 3,3',4',5,7-penta-hidroxi-flavona, 2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-tri-hidroxi-4H-cromen-4-ona, C₁₅H₁₀O₇, é um flavonoide derivado de planta, isolado de cebolas, maçãs, uvas, vegetais folhosos e chá;^{5,6} Esse composto de polifenol de ocorrência natural é geralmente conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e foi relatado como sendo um fator de melhora do sistema de defesa antioxidante, diminuindo a incidência de doenças cardiovasculares, neoplásicas e inflamatórias.⁷⁻⁹ Como o equilíbrio oxidante-antioxidante e o status da inflamação desempenham um papel importante na etiologia de muitas doenças, os compostos flavonoides têm sido destacados como agentes preventivos ou terapêuticos naturais^{10,11}. Além disso, alguns estudos anteriores relataram impacto benéfico da quercetina na síndrome metabólica e no metabolismo lipídico.^{12,13} O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da quercetina no perfil lipídico de ratos tratados com glicocorticoide em altas doses.

Materiais e métodos

Animais

Um total de 32 ratos *Sprague-Dawley* com idades entre 6 e 7 meses, pesando 210 ± 30 gramas, foram obtidos do Razi Institute (Karaj, Irã). Os animais foram aclimatados às condições

laboratoriais padrão (temperatura 20-25 °C e ciclo de 12 horas claro/escuro) por 10 dias antes do início do experimento principal. Foram fornecidas *ad libitum* água limpa e dieta padrão de ração peletizada (Danbeharparvar, Thran, Irã). O protocolo experimental estava de acordo com os *Principles of Laboratory Animal Care*.¹⁴ O tamanho da amostra foi calculado com 80% de potência, utilizando um teste bilateral com nível de significância de 5% e com base no tamanho do efeito de 0,5.

Produtos químicos

Succinato sódico de metilprednisolona (MP) foi utilizado como glicocorticoide (SOLU-MEDROL, Pfizer Pharmaceuticals, NY, EUA) para gerar dislipidemia induzida por GC.¹⁵ A quercetina, com uma pureza de 95%, foi obtida da Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, MO, EUA) e a suspensão de quercetina foi preparada adicionando-se quercetina à solução aquosa de carboximetilcelulose (CMC) a 0,05%, imediatamente antes de ser administrada por gavagem oral.

Procedimento experimental

Trinta e dois animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, utilizando o esquema de randomização em bloco. Cada grupo experimental continha oito ratos que foram tratados por seis semanas. Todos os grupos foram injetados por via subcutânea (s.c.) com MP (40 mg/kg de peso corporal), exceto o grupo controle que recebeu solução salina normal três dias por semana. Cada um dos três grupos injetados com glicocorticoide recebeu um dos seguintes tratamentos: CMC como placebo, 50 mg/kg de quercetina ou 150 mg/kg de quercetina. Todos os tratamentos foram administrados três dias por semana, por via oral. Ao final do estudo, todos os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal (i.p.) de cetamina juntamente com xilazina (50 mg/kg e 30 mg/kg, respectivamente).^{15,16} As amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca e imediatamente centrifugadas a 3000 rpm por 10 min para isolamento sérico e armazenadas a -80°C até a análise do perfil lipídico. Os ratos foram submetidos a jejum por 12 a 14 horas e todas as amostras de sangue foram coletadas entre 8 e 10 horas da manhã. Foram utilizados kits enzimáticos disponíveis no mercado para medir as concentrações séricas de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL, *high-density lipoprotein*) e triglicérides (TG) em duplicata (Pars Azmoon Co., Teerã, Irã), e Apo A e Apo B foram medidos através de métodos imunoturbidimétricos (biorexfars LTD, Irã). O nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL, *low-density lipoprotein*) foi calculado utilizando-se a equação de Friedewald.¹⁷ Os animais foram pesados no início e ao final do estudo.

Análise estatística

Todos os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) e analisados pelo *Statistical Package for Social Sciences* (versão 23.0; SPSS Inc., Chicago, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. As diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA One-Way) seguida pelo teste *post hoc* de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados

Embora o peso corporal médio dos ratos tenha sido o mesmo em todos os grupos no início do experimento, após seis semanas de intervenção, todos os animais tratados com glicocorticóides apresentaram uma redução significativa de peso em comparação com seus próprios pesos iniciais e com seus controles pareados por idade (Tabela 1).

Após seis semanas de injeção de metilprednisolona, os níveis médios de colesterol e triglicérides no plasma aumentaram drasticamente em animais tratados com glicocorticóides, em comparação com o grupo controle. Ambas as doses de quercetina (50 e 150 mg/kg) melhoraram a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia em comparação com o grupo MP, e a mesma tendência foi observada nos níveis de LDL. Além disso, a injeção de MP causou um aumento moderado nos níveis de HDL, os quais não sofreram alteração significativa após a suplementação com quercetina. No entanto, a redução das razões CT/HDL,

TG/HDL e LDL/HDL foi estatisticamente e clinicamente significativa. Além disso, a razão Apo B/A1 diminuiu mais de 20% após a ingestão de quercetina (Tabela 2; Figuras 1-3). Parece que uma dose mais alta de quercetina não possui superioridade visível para a melhora do colesterol e apolipoproteínas. No entanto, foi encontrada uma correlação negativa entre a dose de quercetina e TG, bem como a razão CT/HDL (-0,87 e -0,75, respectivamente).

Discussão

Nossos resultados revelaram que a administração de altas doses de glicocorticoide por 6 semanas aumentou drasticamente a concentração sérica de colesterol total, LDL e triglicérides. No entanto, a suplementação oral com duas doses diferentes de quercetina, como uma flavona de ocorrência natural tendo sido anteriormente relatada como benéfica na síndrome metabólica, reverteu de maneira evidente os efeitos indesejáveis da metilprednisolona. Foram escolhidas diferentes doses de quercetina, uma vez que a dose mais baixa pode ser fornecida por uma dieta rica em quercetina e a mais alta pode ser conseguida com a utilização de suplementos disponíveis comercialmente.¹⁸ Desnecessário dizer que a diferente taxa metabólica de ratos e humanos foi levada em consideração para a determinação da dose.¹⁹ Os resultados finais indicaram que 150 mg/kg de quercetina não foram muito mais eficazes que 50 mg/kg para melhorar o perfil lipídico, exceto pela concentração de TG, que desceu ao nível dos controles como resultado da administração de doses elevadas de quercetina. A metilprednisolona também

Tabela 1 – Peso corporal inicial e final (gramas) dos grupos experimentais

Peso corporal	Controle	MP	MP+Q50	MP+Q150
Inicial	212 \pm 29	212 \pm 27	210 \pm 28	212 \pm 28
Final	214 \pm 30 [†]	182 \pm 22 ^{†‡}	185 \pm 20 ^{†‡}	180 \pm 16 ^{†‡}

Os dados são apresentados como Média \pm DP. N = 8 para todos os grupos. MP: metilprednisolona; Q50: quercetina 50 mg/kg; Q150: quercetina 150 mg/kg; Análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Bonferroni. [†]p < 0,05 comparado ao grupo controle, [‡]p < 0,05 comparado ao grupo MP, [‡]p < 0,05 comparado ao peso inicial do mesmo grupo.

Tabela 2 – Perfil lipídico dos grupos experimentais após seis semanas de intervenção

	Controle	MP	MP+Q50	MP+Q150	Valor de p
CT (mg/dl)	89,12 \pm 3,35	193,50 \pm 12,77 ^{†‡}	108,75 \pm 15,47 ^{†‡}	105,87 \pm 11,25 ^{†‡}	<0,001
HDL (mg/dl)	34,25 \pm 3,69	41,37 \pm 5,75 [†]	38,25 \pm 4,77	39,00 \pm 4,07	=0,03
LDL (mg/dl)	41,87 \pm 3,79	119,22 \pm 12,70 ^{†‡}	52,72 \pm 15,15 [†]	52,22 \pm 10,87 [†]	<0,001
TG (mg/dl)	65,00 \pm 4,34	164,50 \pm 9,36 ^{†‡}	88,87 \pm 12,93 ^{†‡}	73,25 \pm 11,33 ^{†‡}	<0,001
CT/HDL	2,62 \pm 0,27	4,76 \pm 0,86 ^{†‡}	2,86 \pm 0,42 [†]	2,74 \pm 0,47 ^{†‡}	<0,001
TG/HDL	1,92 \pm 0,29	4,05 \pm 0,71 ^{†‡}	2,33 \pm 0,34 [†]	1,92 \pm 0,51 [†]	<0,001
LDL/HDL	1,24 \pm 0,23	2,95 \pm 0,73 ^{†‡}	1,39 \pm 0,43 [†]	1,36 \pm 0,38 [†]	<0,001
Apo B/Al	0,93 \pm 0,16	1,63 \pm 0,19 ^{†‡}	1,25 \pm 0,30 [†]	1,06 \pm 0,28 [†]	<0,001

Os dados são apresentados como Média \pm DP. n = 8 para todos os grupos. MP: metilprednisolona; Q50: quercetina 50 mg/kg; Q150: quercetina 150 mg/kg; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ApoB/Al: razão Apolipoproteína B para Apolipoproteína Al; Análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Bonferroni. [†]p < 0,05 comparado ao grupo controle, [‡]p < 0,05 comparado ao grupo MP, [‡]p < 0,05 comparado ao MP + Q50.

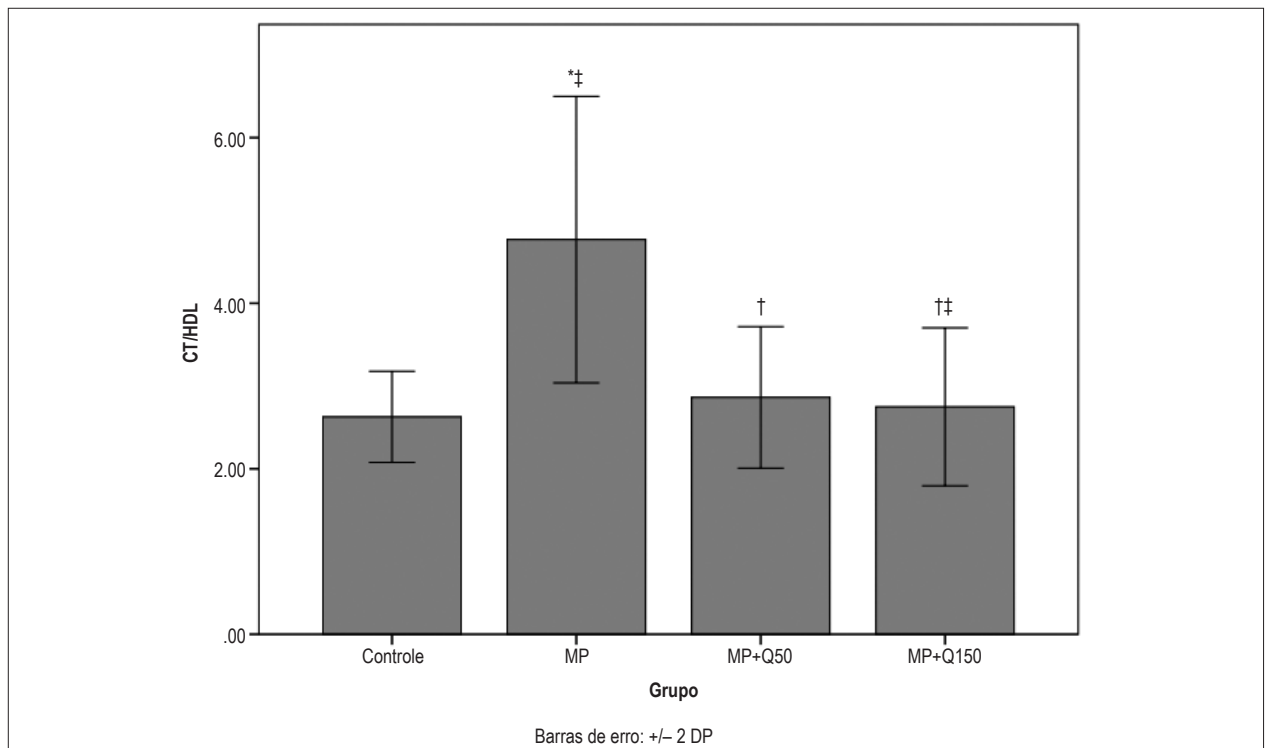


Figura 1 – Média da razão colesterol total/HDL em diferentes grupos. Dados apresentados como Média \pm DP. $N = 8$ para todos os grupos. MP: metilprednisolona; Q50: quercetina 50 mg/kg; Q150: quercetina 150 mg/kg; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle, † $p < 0,05$ comparado ao grupo MP, ‡ $p < 0,05$ comparado ao MP + Q50.

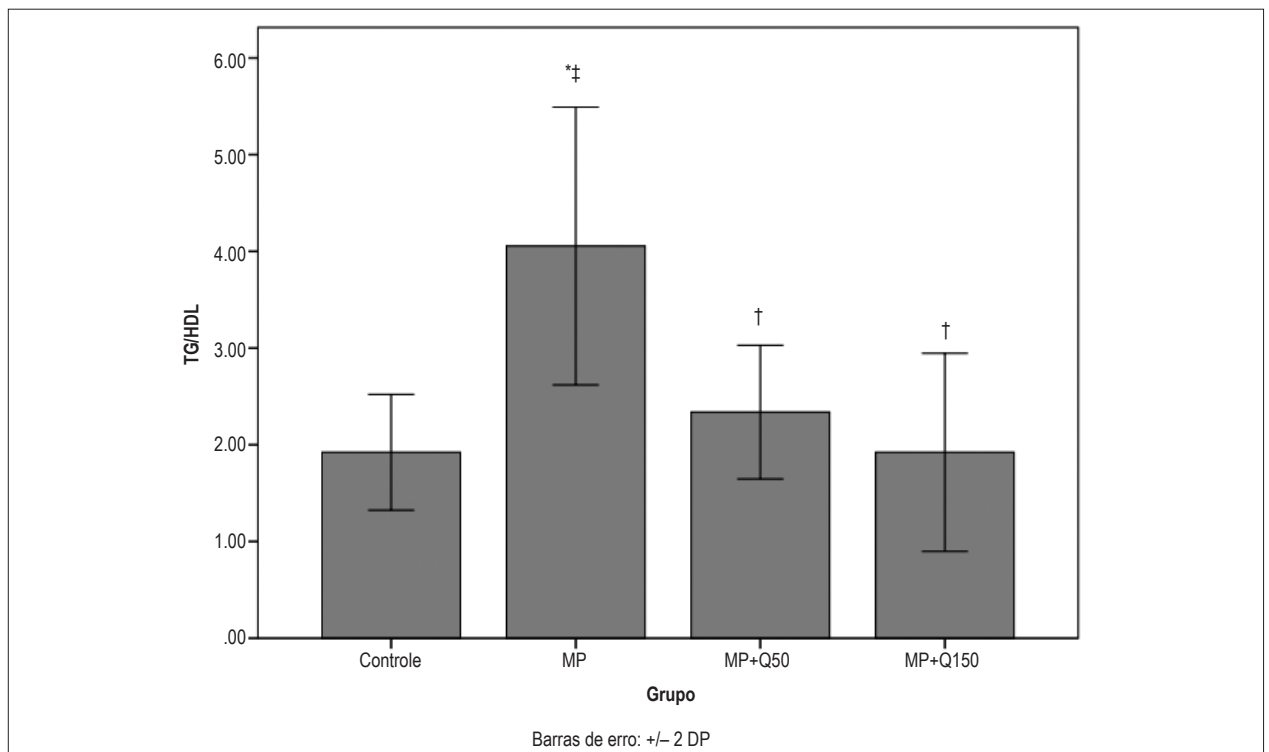


Figura 2 – Média da razão triglicérides para HDL em diferentes grupos. Dados apresentados como Média \pm EP. $n = 8$ para todos os grupos. MP: metilprednisolona; Q50: quercetina 50 mg/kg; Q150: quercetina 150 mg/kg; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle, † $p < 0,05$ comparado ao grupo MP, ‡ $p < 0,05$ comparado ao MP + Q50.

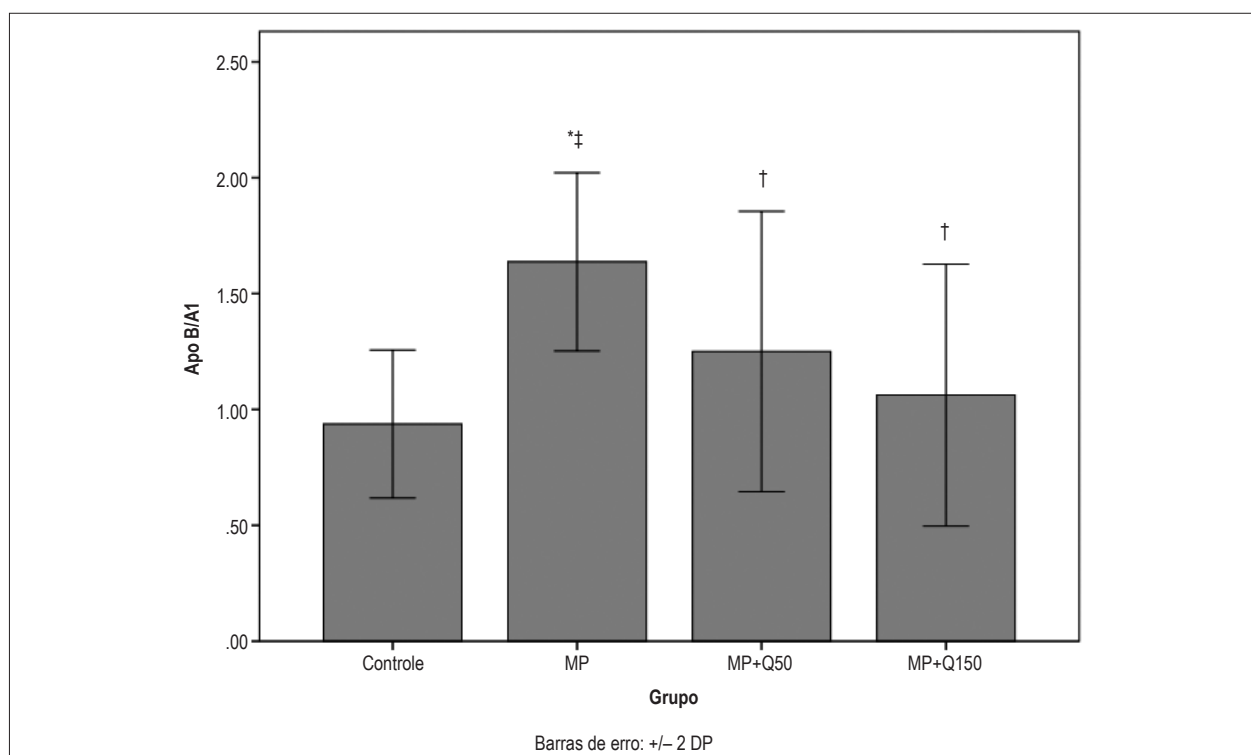


Figura 3 – Média da razão de Apolipoproteína B para Apolipoproteína A1 em diferentes grupos. Dados apresentados como Média \pm EP. $n = 8$ para todos os grupos. MP: metilprednisolona; Q50: quercetina 50 mg/kg; Q150: quercetina 150 mg/kg; ApoB/A1: razão Apolipoproteína B para Apolipoproteína A1; * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle, † $p < 0,05$ comparado ao grupo MP, ‡ $p < 0,05$ comparado ao MP + Q50.

causou um aumento moderado no nível de HDL, o qual não foi alterado significativamente após a suplementação com quercetina.

Embora o impacto hiperlipidêmico dos GCs tenha sido observado nas últimas décadas, os mecanismos moleculares ainda não são bem reconhecidos. Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que esses fármacos anti-inflamatórios podem aumentar diretamente a produção hepática de HDL, up-regular a atividade da lipoproteína lipase e prejudicar o catabolismo do LDL, reduzindo a expressão e a atividade dos receptores hepáticos de LDL.^{15,20} Consequentemente, contribuem para o desenvolvimento de fígado gorduroso, aumentando a síntese de ácidos graxos e diminuindo a β -oxidação.²¹

Por outro lado, os flavonoides têm sido descritos como moduladores do metabolismo lipídico. Eles atuam principalmente através da inibição da fosfodiesterase, alteração da absorção hepática de colesterol e produção e secreção de triglicérides.²²⁻²⁵ Além disso, a quercetina, como um potente antioxidante distribuído tanto na bicamada lipídica quanto na fase aquosa da célula, pode suprimir a peroxidação lipídica pela atividade de eliminação de radical.²⁶ Grandes estudos demonstraram que a razão Apo B/A1 é superior ao colesterol total e TG para prever o risco cardiovascular em ambos os sexos e em todas as faixas etárias.²⁷ Considerando que a razão Apo B/A1 é uma medida do número de partículas aterogênicas

de Apo B sobre o número de partículas anti-aterogênicas de Apo A1, existe também a possibilidade de a mesma ser um fator mais importante que a quantidade de lipídios transportada por partícula. No presente estudo, a ingestão de quercetina diminuiu significativamente a razão Apo B/A1, o que pode ser um importante indicador de menor risco cardiovascular no futuro.^{27,28}

Ao final da intervenção, todos os animais tratados com glicocorticóides apresentaram uma redução significativa de peso em comparação aos seus controles, o que pode ter sido causado por anorexia induzida por glicocorticóides nos ratos, relatada anteriormente,²⁹ ou por proteólise e perda muscular graves.³⁰ Uma das limitações deste estudo foi a falta de dados precisos sobre a ingestão alimentar dos animais, o que poderia ser muito útil para a interpretação da perda de peso induzida por GC nos ratos. No geral, nossos achados estão de acordo com estudos anteriores que relataram efeitos benéficos dos flavonoides no metabolismo lipídico.³¹ Esta é a primeira pesquisa que avalia o impacto da quercetina na hiperlipidemia induzida por GC. No entanto, o efeito hipolipidêmico de alguns outros flavonoides foi relatado em ratos tratados com GC.³² Outras propriedades favoráveis da quercetina na melhora da densidade óssea e na modificação da glicemia tornam esse flavonoide uma excelente opção para controlar os efeitos colaterais dos glicocorticóides.³³

Conclusão

A administração de quercetina, em doses de 50 e 150 mg/kg, pode reverter os efeitos indesejáveis de altas doses de glicocorticóides no perfil lipídico de ratos e pode ser considerada para terapia combinada com GCs para minimizar a dislipidemia resultante.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Derakhshanian H, Djalali M, Djazayeri A, Javanbakht MH, Dehpour AR; Obtenção de dados: Derakhshanian H, Zarei M, Eslamian G; Análise e interpretação dos dados: Derakhshanian H, Javanbakht MH, Zarei M, Eslamian G, Mirhashemi SS; Análise estatística: Derakhshanian H, Mirhashemi SS; Obtenção de financiamento: Derakhshanian H, Djalali M, Djazayeri A; Redação do manuscrito: Derakhshanian H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Derakhshanian H, Djalali M, Djazayeri A, Javanbakht MH, Hekmatdoost A, Dehpour AR.

Referências

1. Arafah BM. Pharmacology of glucocorticoids. In: Levine A, editor. Adrenal disorders. Contemporary endocrinology. Cham: Humana Press; 2018. p. 67-81.
2. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010;49(3):239-48.
3. Staels B, van Tol A, Chan L, Verhoeven G, Auwerx J. Variable effects of different corticosteroids on plasma lipids, apolipoproteins, and hepatic apolipoprotein mRNA levels in rats. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(3):760-9.
4. Yadav A, Jahan A, Yadav TP, Sachdev N, Chitkara A, Asare R. Effect of glucocorticoids on serum lipid profile and endothelial function and arterial wall mechanics. *Indian J Pediatr*. 2013;80(12):1007-14.
5. Bentz AB. A Review of quercetin: chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. *J Young Investig*. 2009 apr.
6. Shah PM, Priya VV, Gayathri R. Quercetin-a flavonoid: a systematic review. *J Pharm Sci Res*. 2016;8(8):878-80.
7. D'Andrea G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015 Oct;106:256-71.
8. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.
9. David AVA, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev*. 2016;10(20):84-9.
10. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DI, Jain P, Khan ZK. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. *Antioxidants*. 2019;8(2):pii:E35.
11. Javanbakht MH, Djalali M, Daneshpazhooh M, Zarei M, Eshraghian MR, Derakhshanian H, et al. Evaluation of antioxidant enzyme activity and antioxidant capacity in patients with newly diagnosed pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(3):313-7.
12. Santhakumar AB, Battino M, Alvarez-Suarez JM. Dietary polyphenols: structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food Chem Toxicol*. 2018 Mar;113:49-65.
13. Sahebkar A. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(4):666-76.
14. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press; 2011.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Este artigo é financiado pelo Tehran University of Medical Sciences.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Hoda Derakhshanian pela Tehran University of Medical Sciences.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Tehran University of Medical Sciences sob o número de protocolo 11157. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

15. Hazra A, Pyszczynski NA, DuBois DC, Almon RR, Jusko WJ. Modeling of corticosteroid effects on hepatic low-density lipoprotein receptors and plasma lipid dynamics in rats. *Pharm Res*. 2008;25(4):769-80.
16. Green C, Knight J, Precious S, Simpkin S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim*. 1981;15(2):163-70.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
18. de Vrie JH, Janssen PL, Hollman PC, van Staveren WA, Katan MB. Consumption of quercetin and kaempferol in free-living subjects eating a variety of diets. *Cancer Lett*. 1997;114(1-2):141-4.
19. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(2):27-31.
20. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 2000;16(4):505-11.
21. Van De Wier B, Koek GH, Bast A, Haenen GR. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(4):834-55.
22. Seiva FR, Chuffa LG, Braga CP, Amorim JP, Fernandes AA. Quercetin ameliorates glucose and lipid metabolism and improves antioxidant status in postnatally monosodium glutamate-induced metabolic alterations. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(10):3556-61.
23. Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biol Med*. 2006;231(8):1287-99.
24. Rivera L, Morón R, Sánchez M, Zarzuelo A, Galisteo M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity*. 2008;16(9):2081-7.
25. Mbikay M, Mayne J, Sirois F, Fedoryak O, Raymond A, Noad J, et al. Mice fed a high-cholesterol diet supplemented with quercetin-3-glucoside show attenuated hyperlipidemia and hyperinsulinemia associated with differential regulation of PCSK9 and LDLR in their liver and pancreas. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(9):1700729.
26. Ishisaka A, Ichikawa S, Sakakibara H, Piskula MK, Nakamura T, Kato Y, et al. Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(7):1329-36.

Artigo Original

27. Sathe CA, Chogle SA, Bharadwaj D. Apo B/Apo A1 ratio: a risk marker in patients with cardiovascular disease. *Int J Res Med.* 2017;6(2):20-3.
28. Panayiotou A, Griffin M, Georgiou N, Bond D, Tyllis T, Tziakouri-Shiakalli C, et al. ApoB/ApoA1 ratio and subclinical atherosclerosis. *Int Angiol.* 2008;27(1):74-80.
29. Simpson CW, Dicara LV, Wolf G. Glucocorticoid anorexia in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1974;2(1):19-25.
30. Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(5):345-53.
31. Sangeetha KSS, Reddy CUM, Kalkura SN. Flavonoids: therapeutic potential of natural pharmacological agents. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(10):3924-30.
32. Dugani AM, Alkhetally WI, Elghedafi EO, Alkayed FW. Effects of the aqueous extract from *Abelmoschus esculentus* L peel on hyperglycemia and hyperlipidemia induced by dexamethasone in rats. *Libyan Int. Med. Univ. J.* 2018;3(1):3-7.
33. Derakhshanian H, Djalali M, Djazayeri A, Nourijelyani K, Ghadbeigi S, Pishva H, et al. Quercetin prevents experimental glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparative study with alendronate. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(5):380-5.



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

Minieditorial: Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticoides em Altas Doses

Short Editorial: Quercetin Ameliorates Lipid and Apolipoprotein Profile in High-Dose Glucocorticoid Treated Rats

Bruna Paola Murino Rafacho¹ 

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,¹ Campo Grande, MS – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticoides em Altas Doses

Flavonoides, tais como antocianinas, flavonóis, flavanóis, flavanonas, flavonas e isoflavonas, são os polifenóis mais abundantes na dieta humana. A quercetina, um tipo de flavonol, é um dos mais estudados entre esses compostos.¹⁻³ A quercetina é um metabólito secundário de planta, da subclasse flavonol da família dos flavonoides presentes em muitas frutas e vegetais, como por exemplo maçãs, uvas, cebolas e pimentas.^{3,4}

Nos últimos anos, as evidências mostraram que a quercetina é um potente produto natural antioxidante e anti-inflamatório.⁴ A quercetina é capaz de proteger as células contra danos oxidativos causados por espécies reativas e ativar enzimas antioxidantes, como a heme oxigenase e o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 em diferentes modelos.⁵⁻⁷ Em relação à saúde cardiovascular, estudos *in vitro*, em animais e em seres humanos, relataram efeitos benéficos, incluindo a melhora do perfil lipídico,^{4,5,8-10} conforme explorado no estudo de Derakhshanian et al. apresentado nesta seção.

O estudo de Derakhshanian et al.,¹¹ aborda o efeito da quercetina na hipercolesterolemia induzida por altas doses de metilprednisolona em ratos, um novo uso desse composto bioativo.¹¹ Glicocorticoides (GC), como a metilprednisolona, são amplamente utilizados no tratamento de diferentes doenças. No entanto, altas doses de GC podem levar a efeitos adversos, incluindo alterações no metabolismo lipídico.¹² Os autores testaram duas doses de quercetina por seis

semanas e obtiveram uma redução no colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL), triglicérides (TG) e lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL), razões CT/HDL, TG/HDL e LDL/HDL e apolipoproteína B (apo B)/apolipoproteína (A1), um indicador do equilíbrio aterogênico plasmático¹³ e um potencial marcador de risco cardiovascular.¹⁴ Os autores também discutem que pouco se sabe sobre os mecanismos pelos quais os GCs alteram os níveis de lipídios no sangue, sugerindo que o efeito da quercetina pode ser atribuído à sua propriedade antioxidante e ao potencial de modulação da glicose.¹¹ Um ponto interessante do trabalho de Derakhshanian et al.,¹¹ é que ambas as doses produziram um efeito protetor na hipocolesterolemia induzida por glicocorticoides, excluindo um efeito superior da dose mais alta empregada. É importante observar que pesquisas anteriores sobre estimativa de consumo humano variam de 3 a 40mg no padrão de dieta ocidental a 250mg na dieta rica em frutas e vegetais.³ Portanto, a dose mais baixa poderia ser obtida de uma dieta rica em fontes de quercetina, como apontado pelo presente artigo.¹¹

O interesse em compostos naturais para o manejo de diferentes condições aumentou nos últimos anos devido ao seu potencial de segurança em comparação aos compostos sintéticos.⁴ Embora ainda existam muitas dúvidas sobre o uso de flavonoides na saúde humana, o estudo de Derakhshanian et al.,¹¹ adiciona dados sobre o papel adjuvante da quercetina nos distúrbios metabólicos.

Palavras-chave

Quercetina; Antioxidantes; Anti-Inflamatórios; Flavonoides; Ratos; Glicocorticoides.

Correspondência: Bruna Paola Murino Rafacho •
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Nutrição - Cidade
Universitária, Av. Costa e Silva, s/n. Postal Code 79070-900, Pioneiros,
Campo Grande, MS – Brazil
E-mail: bruna.paola@ufms.br
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200461>

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200461>

Referências

1. Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;56(3):419-44.
2. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
3. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schafer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(1). doi.org/10.1002/mnfr.201700447
4. Sahebkar A. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(4):666-76.
5. Lee KH, Park E, Lee HJ, Kim MO, Cha YJ, Kim JM, et al. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract.* 2011;5(1):28-33.
6. Eid HM, Haddad PS. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms. *Current medicinal chemistry.* 2017;24(4):355-64.
7. Yang DK, Kang HS. Anti-Diabetic Effect of Cotreatment with Quercetin and Resveratrol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomol Ther (Seoul).* 2018;26(2):130-8.
8. Gnoni GV, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(9):761-8.
9. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016;17(7):573-86.
10. Kuipers EN, Dam ADV, Held NM, Mol IM, Houtkooper RH, Rensen PCN, et al. Quercetin Lowers Plasma Triglycerides Accompanied by White Adipose Tissue Browning in Diet-Induced Obese Mice. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1786.
11. Derakhshanian H, Djalali M, Djazayeri A, Javanbakht MH, Zarei M, Hekmatdoost A, et al. Quercetina Melhora o Perfil Lipídico e Apolipoproteico em Ratos Tratados com Glicocorticóides em Altas Doses. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(1):102-108..
12. Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs.* 2014;74(15):1731-45.
13. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2017;109(2 Supl 1):1-76.
14. Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis.* 2015;30(6):1319-30.



Imagem Cardiovascular e Procedimentos Intervencionistas em Pacientes com Infecção pelo Novo Coronavírus

Cardiovascular Imaging and Interventional Procedures in Patients with Novel Coronavirus Infection

Isabela Bispo Santos da Silva Costa,¹ Carlos Eduardo Rochitte,^{2,3,4} Carlos M. Campos,^{5,6} Silvio Henrique Barberato,^{7,8} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,⁹ Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{10,11,12} Cesar Higa Nomura,² Alexandre A. Abizaid,^{2,13} Giovanni Cerri,² Roberto Kalil Filho,² Ludhmila Abrahão Hajjar^{1,2}

Universidade de São Paulo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

Hospital do Coração,³ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,⁶ São Paulo, SP - Brasil

CardioEco - Centro de Diagnóstico Cardiovascular,⁷ Curitiba, PR - Brasil

Quanta Diagnóstico - Ecocardiografia,⁸ Curitiba, PR - Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Cardiologia,⁹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,¹⁰ João Pessoa, PB - Brasil

Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,¹¹ João Pessoa, PB - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Sírio Libanês,¹³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A pandemia da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) trouxe grandes desafios para o sistema de saúde devido ao aumento exponencial do número de pacientes acometidos. A racionalização de recursos e a indicação correta e criteriosa de exames de imagem e procedimentos intervencionistas tornaram-se necessárias, priorizando a segurança do paciente, do ambiente e dos profissionais da saúde. Esta revisão visa auxiliar e orientar os profissionais envolvidos na realização desses exames e procedimentos a fazê-los de forma eficaz e segura.

1. Introdução

A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), é um grande desafio atual para a sociedade. Sua rápida disseminação fez com que se tornasse uma pandemia, tendo atingido em poucos meses 185 países, resultando em 4.995.127 infectados (20 de maio) e 328.079 mortes.¹ As estatísticas brasileiras demonstram números em

ascensão, apesar da subnotificação pela indisponibilidade de testes, tendo-se registrado até o momento 291.579 infectados e 18.859 mortes.²

A estratégia mais efetiva para controlar a transmissão da doença é o isolamento, com medidas como quarentena e distanciamento social.³ Os hospitais, clínicas e consultórios têm seguido recomendações de sociedades médicas nacionais e internacionais no sentido de proteger ao máximo os pacientes sem COVID-19 do risco de infecção e, ao mesmo tempo, propiciar manejo adequado àqueles com COVID-19.^{4,5} Nessa premissa, procedimentos considerados eletivos deveriam ser reagendados para momento oportuno.⁶

O manejo adequado dos pacientes infectados compreende uma série de medidas que envolve a interação entre diversos setores hospitalares e uma equipe multidisciplinar treinada. A grande maioria dos infectados que evoluem com a forma mais grave da COVID-19 apresenta comorbidades, sendo frequentes as doenças cardiovasculares.⁷⁻⁹ Além disso, complicações cardiovasculares da COVID-19 ocorrem entre 7% e 40% dos casos, manifestando-se como injúria miocárdica, trombose, disfunção ventricular, miocardite, arritmias e choque.¹⁰⁻¹² O desenvolvimento dessas complicações tem implicações prognósticas importantes, com elevada taxa de mortalidade.¹¹

Para o diagnóstico e o seguimento dos pacientes com essas complicações, frequentemente são necessários exames de imagem, como eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico (ETT), tomografia computadorizada (TC) e, em alguns pacientes, ressonância magnética cardíaca (RMC) e angiotomografia de artérias coronárias (ATAC). Esses exames não devem ser realizados de rotina em todos os infectados, sendo sua indicação preferencialmente pautada no benefício adicionado ao cuidado do paciente e levando-se em consideração a segurança da equipe que conduzirá o exame.

Palavras-chave

Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Doenças Infecciosas Emergentes; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Diagnóstico por Imagem; Orientação; Exames Médicos/métodos; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos.

Correspondência: Isabela Bispo Santos da Silva Costa •

Universidade de São Paulo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Av. Dr. Arnaldo, 251. CEP 01246-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: Isabela.bispo@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 28/04/2020, revisado em 29/04/2020, aceito em 29/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200370>

O uso racional, responsável e criterioso dos recursos faz com que o clínico desempenhe papel importante na identificação do paciente que necessita do exame, na seleção adequada do exame e na interpretação correta dos achados.

Dessa forma, esta revisão tem como objetivos: a) auxiliar na indicação dos exames cardiovasculares e procedimentos intervencionistas e na sua implementação na prática clínica para pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19; b) orientar os médicos que realizarão os exames e os procedimentos a fazê-los de forma segura, evitando a contaminação do ambiente e dos profissionais de saúde.

2. Abordagem do Paciente Com Suspeita ou Confirmação de Covid-19

A abordagem do paciente com suspeita ou confirmação de COVID-19 deve se iniciar pela caracterização adequada dos sinais e sintomas apresentados. Os pacientes com sintomas gripais leves (tosse, febre, dor de garganta) podem ser acompanhados em unidades de baixa complexidade ou em regime domiciliar. Aqueles com sintomas que denotem gravidade (saturação de oxigênio <94% em ar ambiente, desconforto respiratório, taquipneia, hipotensão, insuficiência respiratória aguda) devem ser encaminhados para centros especializados. No contato inicial, deve ser fornecida máscara cirúrgica para a pessoa sintomática, que deve ser direcionada para sala específica, visando isolamento respiratório, e deve receber material para higiene das mãos, evitando o contágio do ambiente e de outras pessoas.⁴

A identificação dos pacientes de risco deve incluir a avaliação da presença de comorbidades clínicas que sabidamente estão relacionadas à evolução mais grave da doença.^{7,13} Pacientes com hipertensão (HAS), doença cardiovascular crônica, diabetes mellitus (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença renal crônica, ou ainda pacientes imunossuprimidos ou idosos, são mais suscetíveis a desenvolverem complicações, devendo ser considerados grupo de risco.⁴

Pacientes com sintomas graves e/ou do grupo de risco são mais propensos a complicações cardiovasculares relacionadas à COVID-19.^{8,9} Zhou et al.,⁹ em uma coorte com 191 pacientes, observaram prevalência elevada de HAS (30%), DM (19%), doença arterial coronariana (DAC - 8%) e DPOC (3%).⁹ Dos 54 pacientes (28%) que evoluíram a óbito, 67% apresentavam alguma comorbidade, 48% apresentavam HAS, 31% apresentavam DM e 24% apresentavam DAC. Idade avançada foi preditor independente de mortalidade.⁹

Outro marcador importante de gravidade desses doentes é a presença de níveis séricos aumentados de troponina, NT-proBNP e dímero-D. Os pacientes com elevação de troponina evoluíram com formas mais graves da COVID-19, com incidência aumentada de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte.¹¹ A elevação de troponina é acompanhada de elevação de marcadores inflamatórios, trombóticos e de disfunção cardíaca, e os pacientes com essa característica têm maior chance de evoluir para quadros de falência cardíaca aguda e choque.^{8,9,11}

À admissão, os pacientes que apresentarem critérios clínicos ou laboratoriais sugestivos de maior gravidade

devem ter sua função cardiovascular estudada por meio de avaliação clínica, dosagem de biomarcadores e realização de exames de imagem, conforme descrição abaixo.^{12,14} Os exames de imagem e os procedimentos intervencionistas mais comumente realizados são descritos a seguir.

3. Ecocardiografia

A ecocardiografia tem papel estabelecido no diagnóstico, na avaliação prognóstica e na orientação terapêutica em diversas doenças cardiovasculares. Entretanto, como implica contato próximo entre o examinador e o paciente, traz alto risco de infecção por SARS-CoV-2. A pandemia tornou urgente a reorganização dos laboratórios de ecocardiografia para minimizar a exposição à COVID-19 e assegurar a proteção de pacientes, médicos e equipe de trabalho.⁵ Dessa forma, o Departamento de Imagem Cardiovascular / Sociedade Brasileira de Cardiologia lançou um documento para auxiliar os profissionais durante esta pandemia.⁵

De forma geral, a ecocardiografia não deve ser realizada de rotina durante a pandemia, especialmente em pacientes com COVID-19 confirmada. Por outro lado, os profissionais da ecocardiografia continuarão sendo expostos em determinados cenários clínicos nos quais o ecocardiograma pode ser decisivo no diagnóstico diferencial e no manejo clínico dos pacientes mais graves. Sabe-se que a COVID-19 pode gerar manifestações cardiovasculares graves e que a doença cardiovascular prévia é comum nos pacientes com COVID-19, estando associada com pior prognóstico.^{9,14,15}

3.1. Precauções Gerais

Todo e qualquer atendimento durante a pandemia deve seguir as seguintes recomendações para minimizar os riscos de exposição do profissional de saúde e dos pacientes à COVID-19: (a) definir se o exame é considerado essencial naquele momento; (b) realizar triagem prévia quanto ao risco de contaminação; (c) respeitar as normas gerais de higienização das mãos e restrição de contato; e (d) utilizar de forma rigorosa e racional o equipamento de proteção individual (EPI) adequado, conforme o tipo do exame e o risco de contaminação.⁵

Nos casos de baixo risco de COVID-19 (áreas de baixo risco e teste negativo para o vírus), para os pacientes assintomáticos que serão submetidos ao ETT, preconiza-se a criteriosa lavagem das mãos e a utilização de luvas e máscara cirúrgica para o ecocardiografista. É recomendável que o paciente de baixo risco use também máscara durante o atendimento. Nos casos de moderado a alto risco (pacientes sintomáticos com COVID-19 suspeita ou confirmada), as normas de segurança incluem higienização das mãos, uso de luvas, máscara cirúrgica (ou N95, caso disponível), avental, gorro e proteção ocular (óculos ou escudo facial) para o examinador. A máscara é obrigatória para o paciente nesse caso. Na eventualidade da realização do ecocardiograma transesofágico (ETE), é obrigatória a adição da máscara N95 ou similar ao aparato anterior, configurando precaução aérea, uma vez que o procedimento é capaz de gerar aerossóis contendo grande quantidade de vírus. É recomendável também utilizar proteção para os pés (botas ou propés) e capa

protetora para o transdutor, se possível. Em pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada e sob ventilação mecânica não invasiva ou invasiva, a precaução aérea também deve ser adotada para a execução do ETT.¹⁶ Em pacientes internados, a preferência é fazer os ecocardiogramas necessários à beira do leito, com as medidas de proteção adequadas e com o menor número possível de indivíduos no aposento. Devem ser feitas a limpeza e a desinfecção apropriadas das máquinas e transdutores logo após o uso, de acordo com as especificações de cada fabricante. Integrantes do laboratório de ecocardiografia acima de 60 anos de idade, portadores de doenças crônicas, imunodeprimidos e gestantes devem idealmente ser afastados.^{5,17}

3.2. Indicações de Ecocardiografia em Pacientes de Baixo Risco para Covid-19

Durante a pandemia, as solicitações de ecocardiografia em indivíduos com baixo risco de COVID-19 devem ser baseadas nas indicações de uso apropriado e devem ser realizadas somente se a informação gerada pelo exame for essencial para o manejo do caso.⁵ Todos os exames considerados eletivos devem ser adiados para quando as operações voltarem ao normal, incluindo ETT, ETE, ecocardiograma sob estresse (ESE) e ecocardiograma fetal (EF). A urgência da realização de um ecocardiograma em paciente ambulatorial deve ser avaliada caso a caso, mas sugere-se ser urgente aquele exame cujo resultado possa prevenir um evento adverso ou uma internação hospitalar em espaço de tempo de 2 a 4 semanas.¹⁷ Como sugestões de recomendação de ecocardiografia nesses cenários, incluem-se: suspeita de nova cardiomiopatia francamente sintomática [classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA)]; piora de insuficiência cardíaca preexistente com sintomas graves (síncope, dor torácica, classe funcional III/IV da NYHA); terapia do câncer em uso de medicação cardiotoxicidade com suspeita de insuficiência cardíaca ou queda prévia da fração de ejeção; suspeita de estenose aórtica grave sintomática; alta probabilidade pré-teste de endocardite infecciosa em portador de prótese valvar com sintomas agudos.¹⁷ A ecocardiografia de rotina para seguimento de pacientes com sintomas não graves ou daqueles não elegíveis para terapia clínica, cirúrgica ou invasiva urgente deve ser adiada ou cancelada. Em pacientes internados, as indicações de ecocardiograma de urgência em geral são as mesmas que antes da pandemia.

3.3. Indicações de Ecocardiografia em Pacientes com Covid-19 Suspeita ou Confirmada

A ecocardiografia permanece um método crucial de imagem durante o surto de coronavírus e a consideração de “em quem”, “como” e “onde” empregá-la é fundamental para diminuir os riscos de contaminação e, ao mesmo tempo, garantir cuidado médico de alta qualidade. Alguns autores advogam a realização do ETT em todos os pacientes com COVID-19 complicada (alterações eletrocardiográficas, aumento de troponinas, sintomas moderados a graves requerendo internação),^{12,18} especialmente se houver doença cardiovascular prévia. Embora não existam indicações formais

fundamentadas em evidências científicas sólidas, enfatiza-se a importância de avaliar a função cardíaca frente à potencial coincidência de doença cardiovascular prévia e aguda nos pacientes com COVID-19 grave.

Zhou et al.,⁹ relataram que insuficiência cardíaca esteve presente em 23% dos pacientes com COVID-19 e se associou com maior mortalidade (51,9% versus 11,7%).⁹ Não está claro se a taxa de insuficiência cardíaca se deveu a exacerbação de disfunção ventricular prévia, nova cardiomiopatia ou ambas. É plausível que pacientes com disfunção ventricular prévia possam desenvolver profunda descompensação da insuficiência cardíaca no contexto da COVID-19 grave, acompanhada de hipotensão e/ou choque cardiogênico. Aventam-se várias possibilidades para a lesão miocárdica aguda, como ação viral direta (miocardite), injúria hipóxica, efeito tóxico pela “tempestade” de citocinas, vasoespasmos, trombose, *stunning* miocárdico por cardiomiopatia de estresse ou instabilidade hemodinâmica.¹⁹⁻²¹ Muito se tem discutido no meio científico a possibilidade de o SARS-CoV-2 causar miocardite. Em uma análise retrospectiva de 68 mortes ocorridas em uma série de 150 pacientes com COVID-19, 53% foram atribuídas à insuficiência respiratória, 7% à miocardite com choque circulatório, 33% à combinação de ambas as anteriores, restando 5% de causa desconhecida.¹⁵ Os autores empregaram dados clínicos para diagnosticar miocardite fulminante, sem comprovação por biópsia. Da mesma forma, relatos de miocardite fulminante foram publicados em pacientes com ou sem febre que tiveram dor torácica, elevação do segmento ST sem obstrução coronariana e disfunção ventricular grave, respondendo à terapia salvadora com corticoide e imunoglobulinas.^{22,23} Embora nesses dois relatos a RMC tenha demonstrado achados compatíveis com miocardite, não houve constatação histológica comprobatória.^{22,23}

No diagnóstico diferencial com miocardite e cardiomiopatia de estresse, é obviamente necessária a inclusão das síndromes coronarianas agudas, que também têm sido descritas em pacientes com COVID-19.^{24,25} Acredita-se que a intensa resposta inflamatória e as alterações hemodinâmicas associadas com a doença grave possam conferir maior risco de ruptura de placas ateroscleróticas e/ou fenômenos tromboembólicos em pacientes suscetíveis.¹⁴ Pelo acima exposto, mesmo em pacientes sem febre ou tosse, que cursam com manifestação clínica tipicamente cardíaca, a COVID-19 deve entrar no diagnóstico diferencial durante a pandemia e a ecocardiografia pode auxiliar no julgamento clínico.

Arritmias cardíacas são manifestações comuns em pacientes com COVID-19 hospitalizados, sendo descritas em 16,7% dos casos em coorte chinesa com 138 pacientes.⁷ A ecocardiografia pode ser útil em alguns casos, especialmente para arritmias ventriculares malignas, ao diagnosticar disfunção ventricular esquerda ou cardiopatia estrutural preexistente.

No contexto da pneumopatia grave e SDRA, torna-se importante avaliar hipertensão pulmonar e disfunção do ventrículo direito associada. Derrame pericárdico tem sido relatado como achado de exame em associação com miocardite (miopericardite), em geral sem repercussão hemodinâmica significativa.^{22,23}

Configuram-se assim alguns cenários clínicos em que a indicação de ecocardiografia em pacientes com COVID-19 parece ser justificável:^{12,17,18,26}

- Suspeita de insuficiência cardíaca
- Cardiomegalia na radiografia de tórax
- Arritmias clinicamente significativas
- Dor torácica com alterações eletrocardiográficas e/ou elevação de troponinas
- Instabilidade hemodinâmica e/ou choque
- Suspeita de hipertensão pulmonar e/ou disfunção ventricular direita

Recomenda-se a utilização de ecocardiograma à beira do leito no paciente grave internado em terapia intensiva na admissão e durante a evolução, devendo ser preferencialmente pelo método *point-of-care*.^{5,12}

3.4. Protocolos Especiais Durante a Pandemia

3.4.1. Ecocardiograma transtorácico: deve-se diminuir o tempo de realização dos exames, direcionando para a suspeita diagnóstica em questão. Como a duração prolongada do exame aumenta o risco de contaminação, diversas instituições têm recomendado o ecocardiograma focado em detrimento do ETT completo.^{5,17,26} Por outro lado, deve-se evitar a repetição desnecessária dos exames e, de acordo com a complexidade do caso, o ETT completo pode ser requerido para atender à demanda clínica. As imagens devem ser armazenadas para realização de medidas *off-line* e a monitorização por eletrocardiograma pode ser dispensada. O ideal é ter um ecocardiógrafo exclusivo dedicado para uso em pacientes com COVID-19 e que deve permanecer nas áreas contaminadas. Medidas de proteção adicionais podem ser empregadas, como cobrir o aparelho com papel filme e/ou a interposição de barreira de acrílico (ou plástico) entre o examinador e o paciente. Os aparelhos portáteis ou ultrassom de bolso apresentam vantagens pela facilidade de cobrir, transportar e desinfetar, porém têm recursos diagnósticos limitados (*point-of-care*). O contraste ecocardiográfico pode ser útil em alguns casos e seu emprego deve ser antecipado para evitar saídas e entradas adicionais do aposento para obtê-lo,²⁶ fazendo-se a ressalva de não usar em pacientes críticos com instabilidade circulatória e grave comprometimento pulmonar.

3.4.2. Ecocardiograma focado (*point-of-care*): pode desempenhar importante papel no cuidado dos pacientes críticos em tempos de COVID-19. Não equivale ao ETT completo, porém é capaz de confirmar ou excluir um diagnóstico específico, facilitando decisões terapêuticas.²⁷ Pode ser realizado por médicos adequadamente treinados que já estão envolvidos no cuidado direto ao paciente na unidade de terapia intensiva, dessa forma contribuindo para diminuir a exposição do profissional da ecocardiografia. De preferência, aparelhos portáteis ou ultrassom de bolso devem ser empregados para facilitar o acesso ao leito e posterior desinfecção.

3.4.3. Ecocardiograma transesofágico: preocupação especial existe com o ETE, pois o risco de contaminação do equipamento e dos profissionais de saúde por gotículas

e aerossóis é muito alto. Assim, o valor incremental do ETE sobre o ETT deve ser cuidadosamente analisado, evitando-se o ETE na maioria dos casos.¹⁶ Sempre que possível, outras alternativas devem ser consideradas, tais como repetir o ETT ou empregar outro método de imagem com menor contato entre o examinador e o paciente, como a TC e a RMC. Para se realizar o ETE de urgência em pacientes internados, usar EPI completo para precaução aérea e, se possível, capa protetora para o transdutor.

3.4.4. Ecocardiograma sob estresse: O ecocardiograma sob estresse físico pode aumentar o risco de contaminação por gotículas e deve ser adiado (em pacientes com baixo risco de COVID-19) ou não realizado (pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada). Em pacientes de baixo risco para COVID-19 que enfrentam situações em que a indicação é apropriada e o adiamento não é possível ou não recomendável (por exemplo, pré-operatório de cirurgia em paciente com câncer e probabilidade pré-teste alta de DAC obstrutiva), o ecocardiograma sob estresse farmacológico deve ser preferido. Uma alternativa para a investigação de casos selecionados de DAC crônica durante a pandemia é priorizar a realização de ATAC.

3.4.5. Ecocardiograma fetal: as indicações apropriadas de EF permanecem as mesmas durante a pandemia, ou seja, gestações com alto risco de cardiopatia fetal.¹⁶ Recomenda-se que os exames sejam feitos fora do ambiente hospitalar. Realização de rotina do EF em mães com COVID-19 suspeita ou confirmada não encontra respaldo no momento.

3.4.6. Ultrassom pulmonar: consiste em uma alternativa ágil para avaliar o grau de envolvimento pulmonar e acompanhar o resultado de intervenções terapêuticas à beira do leito. Na COVID-19, foram descritas alterações da linha pleural (espessamento, irregularidade e perda de continuidade), aparecimento e progressão das linhas B (focais, multifocais, confluentes) e consolidação pulmonar (área patológica desprovida de ar, frequentemente subpleural).²⁸ Embora essas anormalidades sejam inespecíficas e encontradas em outros tipos de pneumonia, têm valor no seguimento evolutivo da pneumonia da COVID-19. O derrame pleural parece ser infrequente e o aparecimento de linhas A é observado na fase de recuperação pulmonar.

4. Radiografia de Tórax, Tomografia e Ressonância Cardiovascular

Os exames de imagem pulmonar e cardiovascular têm papel importante no diagnóstico correto de complicações resultantes da COVID-19. A radiografia de tórax é o exame mais utilizado nesses pacientes, mas por vezes é necessária a realização de TC.¹⁶ A RMC pode ser necessária em pacientes com suspeita de miocardite e/ou síndrome de Takotsubo.¹⁶ No entanto, algumas considerações sobre a realização da TC e da RMC antes da indicação do exame devem ser feitas. Esses exames apresentam risco potencial significativo de contaminação de pacientes e profissionais, principalmente os riscos ligados ao transporte, mas também à contaminação direta durante o exame. A RMC e a TC só devem ser realizadas se as informações esperadas forem auxiliar no manejo clínico do paciente. Essas modalidades devem ser indicadas em

pacientes estáveis, cujo risco ao transporte seja mínimo, além de em ambiente seguro, com respeito às regras de segurança local e com os profissionais envolvidos no transporte e na aquisição das imagens usando EPI.¹⁶

4.1. Radiografia de Tórax

A radiografia é normalmente o primeiro exame de imagem a ser realizado nos pacientes com COVID-19 pelo baixo custo e facilidade de acesso, especialmente nos hospitalizados que não podem ser transportados de forma segura.²⁹ Esse exame apresenta baixa sensibilidade e as alterações não são específicas para COVID-19, sendo comumente encontradas nas síndromes gripais. Observam-se consolidações (47%), opacidades de baixa densidade (33%) e derrame pleural (3%).³⁰ As alterações têm localização predominantemente periférica, ocorrendo com maior frequência em 10 a 12 dias.³⁰ Na Figura 1, encontram-se resumidos os principais achados na radiografia de tórax.

4.2. Tomografia Computadorizada do Tórax

A TC é uma ferramenta auxiliar no diagnóstico, sendo a confirmação da COVID-19 baseada nos exames sorológicos

ou de RT-PCR (do inglês, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) viral. O uso da TC como *screening* deve ser desencorajado.²⁹ Os pacientes assintomáticos ou com sintomas leves não devem ser submetidos a TC. Seu uso em pacientes pouco sintomáticos e sem acesso à realização dos testes de RT-PCR ou sorológicos é incerto. Nos sintomáticos graves, internados, com condições seguras para transporte, que envolvem o uso de máscara pelo paciente, a TC deve ser considerada quando há suspeita de complicações (tromboembolismo pulmonar, derrame pleural e sobreposição de infecção bacteriana).²⁹ A Figura 1 resume os achados e as recomendações para a realização da TC.

O protocolo recomenda o uso de doses baixas de radiação, preferencialmente sem a administração de contraste, que deve ser reservado para indicações específicas, como para excluir tromboembolismo pulmonar.²⁹ A TC pode ser normal nos primeiros dias de evolução, o que não exclui o diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade relatadas da TC para COVID-19 variam muito (60% a 98% e 25% a 53%, respectivamente), provavelmente devido à natureza retrospectiva dos estudos publicados, incluindo a falta de critérios rigorosos para diagnóstico de imagens e diferenças de procedimento para confirmar a infecção.³¹

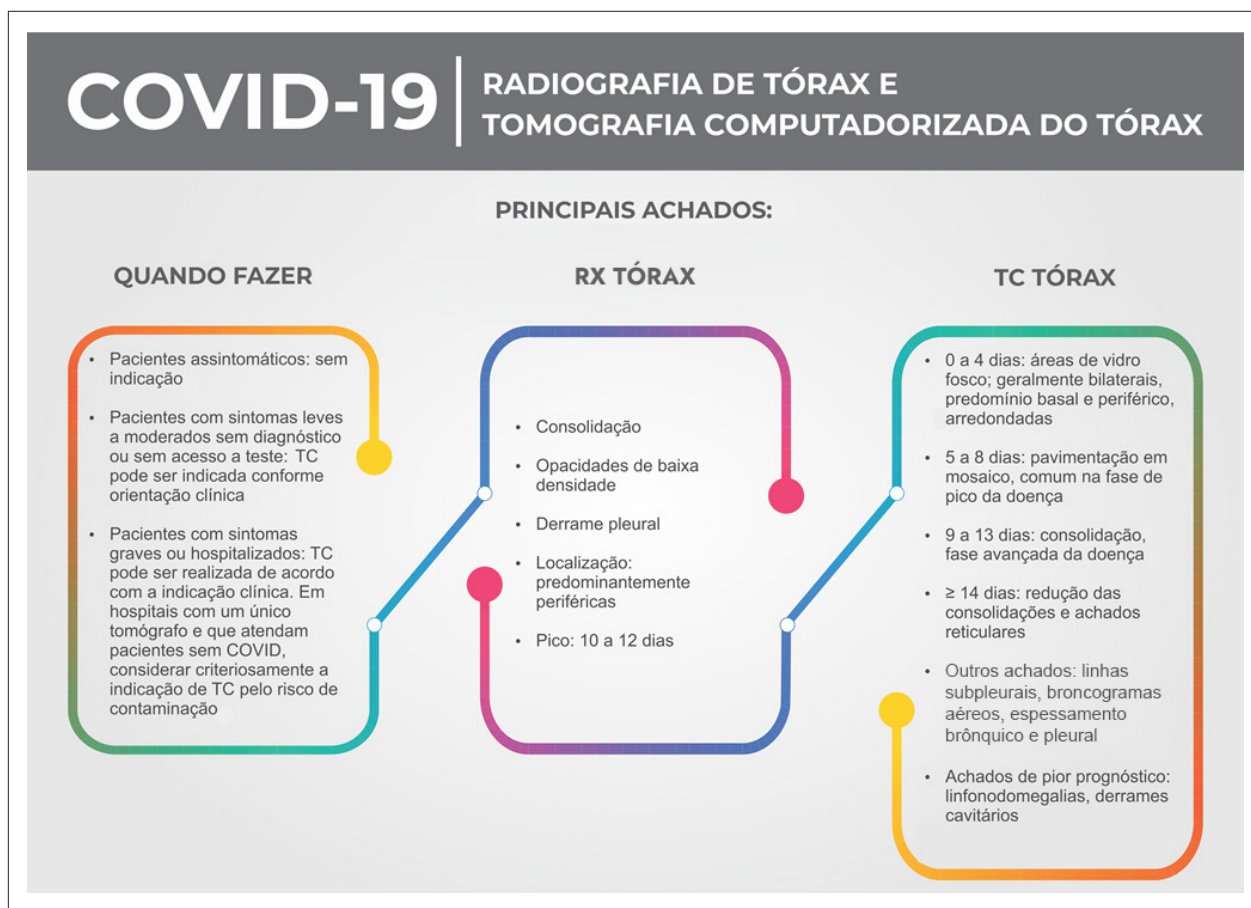


Figura 1 – Radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax na COVID-19. RX, radiografia; TC, tomografia computadorizada.

Os achados da TC variam de acordo com o tempo da doença. Na fase inicial, 57-98% dos pacientes vão apresentar opacidades em vidro fosco, geralmente bilaterais, periféricas e arredondadas.³² De 5% a 36% dos pacientes vão apresentar pavimentação em mosaico na fase de pico da doença (5 a 8 dias após o início dos sintomas). As consolidações estão presentes em 2% a 64% dos pacientes, comumente encontradas nos idosos e com a forma grave da doença. Na fase mais tardia, observam-se a presença de padrão reticular em 48% dos pacientes e a resolução das consolidações.^{33,34} Outros achados de TC, mas com menor frequência, são: linhas subpleurais, broncogramas aéreos, linfonodomegalias, espessamento e derrame pleurais e derrame pericárdico.^{35,36}

4.3. Angiotomografia de Artérias Coronárias

A ATAC pode ser utilizada nos pacientes com COVID-19 que evoluem com níveis elevados de troponina para exclusão de DAC. Nessa situação, a ATAC pode ser de grande ajuda para excluir ou confirmar uma síndrome coronariana aguda se o quadro clínico for incerto, substituindo a angiografia coronária invasiva e a exposição a ela associada de todos os membros da equipe do laboratório de cateterismo cardíaco. Outro papel importante e emergente da ATAC na pandemia é como substituta da ETE para descartar trombo no apêndice atrial esquerdo antes da cardioversão elétrica, limitando a exposição do ecocardiografista.¹⁶

A Sociedade de Tomografia Computadorizada Cardiovascular lançou um guia de recomendações para auxiliar os médicos quando da realização dos exames de ATAC durante a pandemia, tendo em vista a necessidade de priorizar os exames urgentes e a TC de tórax nos pacientes com COVID-19.³⁷ Nas seguintes situações, os exames são considerados urgentes e devem ser realizados de 1 hora até 4 semanas:³⁷

- Dor torácica aguda com suspeita de DAC;
- DAC estável em pacientes de risco para eventos ou preocupação de anatomia coronariana;
- Paciente com necessidade urgente de correção de cardiopatia estrutural;
- Avaliação do apêndice atrial esquerdo em pacientes com fibrilação atrial aguda antes da reversão para ritmo sinusal;
- Avaliação de cardiomiopatia em paciente com probabilidade pré-teste baixa de DAC, em que a ATAC mudará a conduta;
- Avaliação de disfunção de dispositivos de assistência ventricular;
- Disfunção sintomática de prótese valvar, endocardite com acometimento perivalvar e suspeita de abscesso;
- Novo tumor cardíaco com suspeita de etiologia maligna;
- Necessidade de descartar trombo intracavitário.

Os procedimentos ambulatoriais considerados eletivos podem ser reagendados para momento oportuno, entre 4 e 8 semanas.³⁷ Entretanto, é recomendável que se tenha cautela na avaliação de quais procedimentos podem ser adiados. Pode-se considerar o uso da telemedicina no auxílio à decisão e avaliação dos critérios. A Figura 2 sumariza as

recomendações que podem auxiliar na decisão de realização ou adiamento dos exames.

A ATAC deve ser considerada em pacientes estáveis, sendo em geral necessária a administração de fármacos para controle da frequência cardíaca e vasodilatores coronarianos. Idealmente, deve-se optar por protocolos com baixa dose de radiação e de contraste.³⁸ Importante observar e descrever no laudo dos exames os achados pulmonares que possam auxiliar no manejo clínico do paciente.

4.4. Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC pode ter importância na investigação etiológica de disfunção ventricular nova observada nos pacientes com COVID-19. Pacientes com troponinas positivas, disfunção miocárdica e arritmia grave/alterações eletrocardiográficas não explicadas por outros métodos podem ser candidatos à realização de RMC.¹⁶ Miocardite e síndrome de Takotsubo são etiologias sugeridas da disfunção ventricular relacionada ao SARS-CoV-2.^{23,25,39,40}

O diagnóstico de miocardite segue o mesmo critério das outras etiologias, habitualmente utilizando-se os critérios diagnósticos de Lake Louise, nos quais observam-se a presença de disfunção ventricular global ou segmentar, edema miocárdico, pericardite e/ou realce tardio de padrão não isquêmico.⁴¹⁻⁴³ A função ventricular esquerda pode estar preservada em alguns pacientes com miocardite.⁴³ O protocolo recomendado deve ser o mais curto possível, objetivando responder às perguntas do clínico.⁴⁴

Quanto aos exames eletivos, seu adiamento pode ser considerado se o médico requisitante julgar que não gera risco adicional à saúde do paciente. É necessário que o médico responsável pela realização do exame entre em contato com o solicitante para que a decisão de adiamento seja a opção mais segura para o paciente (Figura 3). Em se decidindo pela realização do exame, o menor número de profissionais deve estar em contato com o paciente. Medidas de precaução devem ser tomadas durante todo o exame e o transporte.¹⁶ Os profissionais devem ser treinados para o uso correto de EPI. Se possível, deve haver apenas um aparelho dedicado aos pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada. A limpeza do aparelho e da sala deve ser feita após a realização dos exames.⁴⁵

5. Procedimentos Intervencionistas

A pandemia pela COVID-19 representa um desgaste sem precedentes nos sistemas de saúde em todo o mundo, mais do que nunca exigindo eficiência na utilização de recursos e aumentando a busca por assistência justa, consistente, ética e eficiente. A decisão de realizar um procedimento de cardiologia intervencionista durante uma pandemia precisa levar em consideração os riscos de exposição viral da equipe de saúde, a utilização desnecessária de recursos e o potencial benefício do método.

5.1. Recursos Humanos

Recomendamos que cada unidade tome as medidas apropriadas para separar trabalhadores em grupos para que possíveis quarentenas possam ser aplicadas a grupos dentro



Figura 2 – Recomendações da realização de exames de angiogramografia de artérias coronárias durante a pandemia da COVID-19. ATAC: angiogramografia de artérias coronárias; COVID-19: doença do coronavírus 2019; CVE: cardioversão elétrica; ETE: ecocardiograma transesofágico

de cada unidade e não à unidade como um todo. Idosos (idade > 65 anos), pessoas com doença cardíaca ou pulmonar crônica, DM ou HAS apresentam maior risco de doença grave após a COVID-19. Portanto, pode ser desejável minimizar a exposição direta da equipe de saúde com essas características a casos presumidos ou confirmados de COVID-19.

5.2. Indicação de Procedimentos

É importante uma avaliação cuidadosa da urgência clínica de um procedimento intervencionista durante o

período de pandemia. Idealmente essa deve ser uma decisão conjunta entre o médico que vai realizar o procedimento, o cardiologista clínico e o paciente.

5.3. Doença Arterial Coronariana Estável

A avaliação do perfil de risco deve ser individualizada, considerando características clínicas, exames complementares e sintomatologia. De forma geral, a recomendação é que procedimentos eletivos para DAC estável devam ser adiados durante a pandemia. Pacientes com DAC estável, como os

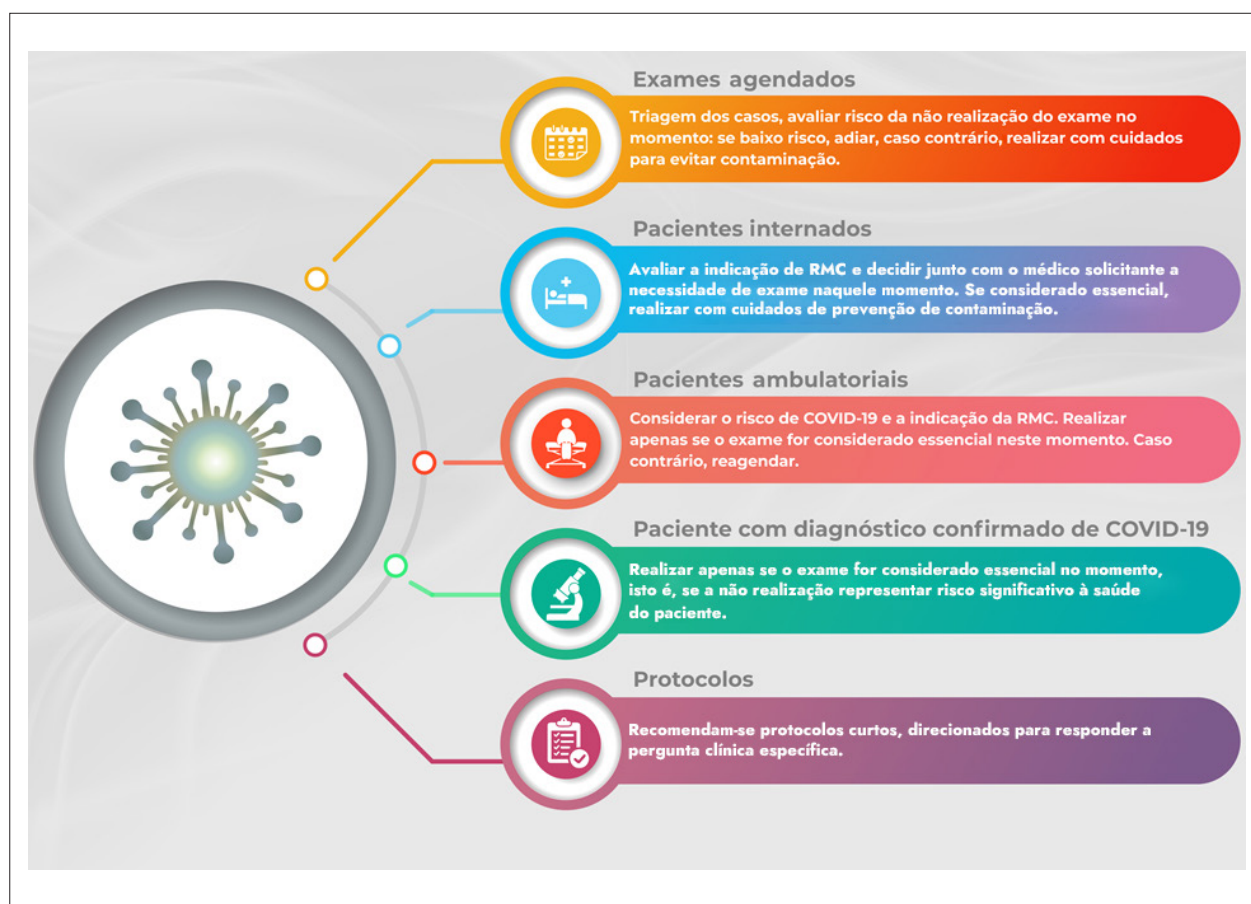


Figura 3 – Recomendações de realização de exames de ressonância magnética cardíaca durante a pandemia de COVID-19. COVID-19: doença do coronavírus 2019; RMC: ressonância magnética cardíaca.

avaliados no estudo ISCHEMIA, possuem evolução favorável com tratamento clínico otimizado. Vale ressaltar que, no estudo ISCHEMIA, não foram incluídos pacientes com taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 30ml/min/1,73m² de área de superfície corporal, síndrome coronariana aguda recente, estenose de tronco de coronária esquerda desprotegido de pelo menos 50%, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, insuficiência cardíaca de classe funcional III/IV da NYHA e angina inaceitável, apesar do uso de terapia médica otimizada.⁴⁶ No estudo ISCHEMIA, ficou demonstrada uma maior incidência de infarto agudo do miocárdio nos pacientes com DAC estável que ficaram em tratamento conservador quando comparados aos pacientes submetidos a revascularização. No entanto, isso só ocorreu após o sexto mês de seguimento, corroborando o adiamento de procedimentos intervencionistas nesse subgrupo de pacientes.⁴⁶

5.4. Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento de ST (SCASSST)

Primeiramente é importante ressaltar que 7-22% dos pacientes com COVID-19 apresentam quadro de injúria

miocárdica com grande elevação de marcadores de necrose miocárdica, podendo corresponder a infarto agudo do miocárdio tipo 2 ou miocardite.^{7,10} Deve-se tentar diferenciar infarto tipo 2 de síndrome coronariana aguda “primária”, com consideração de adiamento da estratificação invasiva no primeiro, principalmente se o paciente estiver hemodinamicamente estável.

Para a maioria dos pacientes com SCASSST e suspeita de COVID-19, será possível realizar testes de diagnóstico para COVID-19 antes do cateterismo cardíaco e permitir uma decisão mais consciente sobre o controle de infecção. Pacientes com SCASSST instáveis, cuja instabilidade se deva à síndrome coronariana aguda, devem seguir fluxo de atendimento de urgência. A Figura 4 propõe um fluxograma para atendimento de casos confirmados de SCASSST de acordo com o diagnóstico de COVID-19.

Agilidade na alta após revascularização provavelmente será importante em termos de maximização da disponibilidade de leitos hospitalares e redução da exposição do paciente dentro do hospital. Acompanhamento por telemedicina pode ser uma ferramenta adicional neste período em que se recomenda minimizar o deslocamento de pessoas.⁴⁷

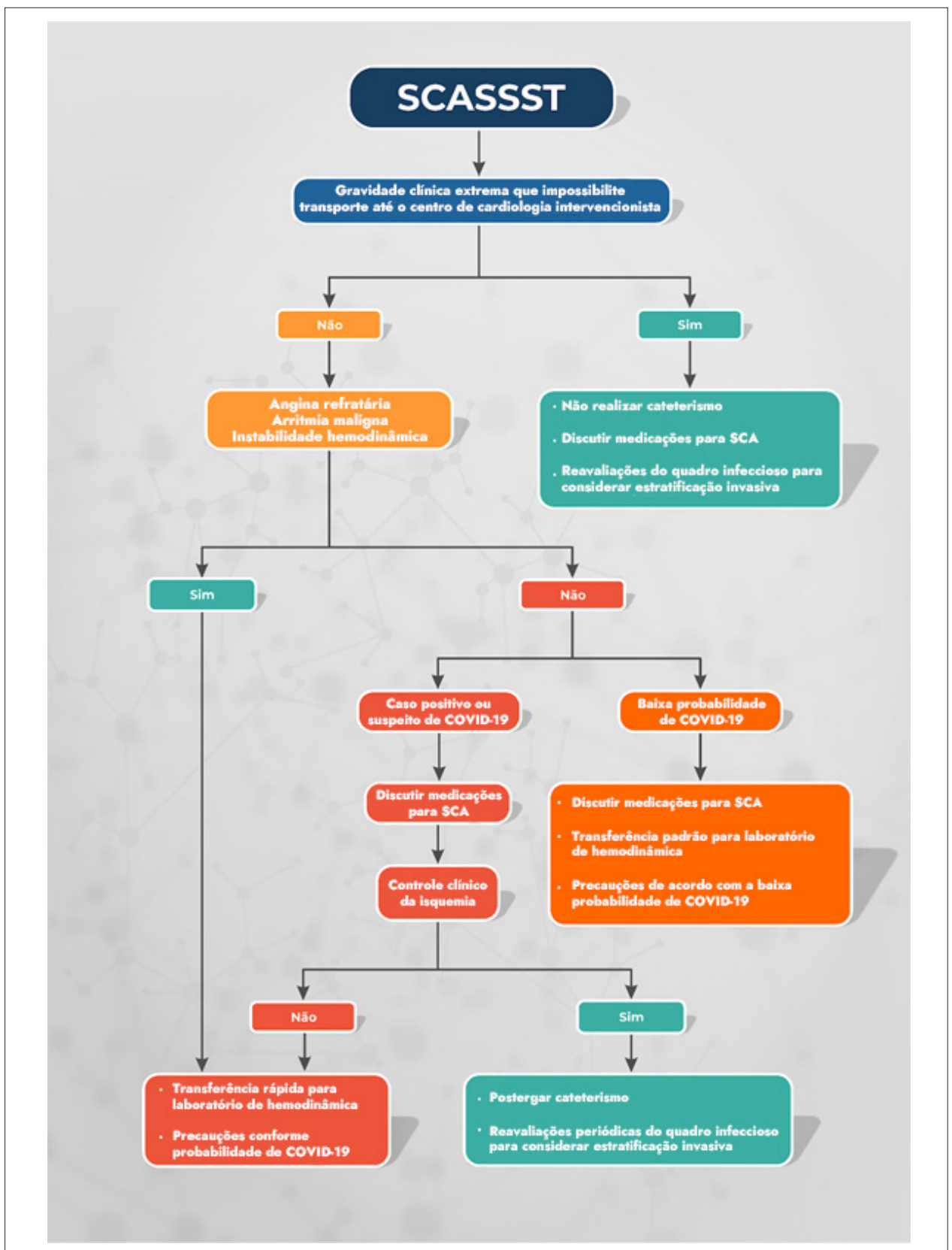


Figura 4 – Fluxograma proposto para tratamento de síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST. COVID-19: doença do coronavírus 2019; SCASSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; SCA: síndrome coronariana aguda.

5.5. Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível de ST (IAMCSST)

O IAMCSST é uma patologia de alta morbimortalidade e intervenção coronária percutânea primária (ICPP) deve ser considerada a terapia de escolha.⁴⁸ No entanto, diante da atual sobrecarga imposta aos sistemas de saúde pela COVID-19, alguns centros têm recomendado a fibrinólise como primeira linha de tratamento do IAMCSST.⁴⁹ Esse é um tema controverso, que deve levar em consideração a probabilidade de diagnóstico para COVID-19, a gravidade clínica do paciente, a disponibilidade de recursos e o tempo estimado para realização da ICPP.

No momento da confecção deste manuscrito, recomendamos que a ICPP deva ser o tratamento de escolha para IAMCSST em portadores de COVID-19. Se os recursos ficarem limitados, a gravidade clínica do paciente dificulte o transporte para o laboratório de cateterismo e o tempo porta-balão for inadequado, a equipe de cardiologia poderá decidir usar trombolíticos para pacientes com COVID-19 e IAMCSST em vez de ICPP. Em centros hospitalares sem acesso a laboratório de hemodinâmica, a fibrinólise mantém-se como tratamento padrão.⁵⁰ A Figura 5 propõe um algoritmo que leva em consideração o atendimento ao IAMCSST no cenário atual de pandemia. Pela necessidade de atendimento emergencial do IAMCSST, sugerimos que todo paciente com IAMCSST seja considerado inicialmente como portador de COVID-19, priorizando-se o quadro cardiovascular até que a investigação da infecção possa ser feita de forma adequada.

Vale ressaltar que pacientes com COVID-19 podem cursar com elevações do segmento ST, difusas ou localizadas, sem a presença de lesão obstrutiva que justifique a alteração.⁵¹ Aqueles com DAC obstrutiva apresentavam níveis mais elevados de troponina e dímero-D.⁵¹ Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação dos achados eletrocardiográficos, especialmente em pacientes com quadro pulmonar grave, para os quais as condições de transporte não sejam seguras. A realização de ecocardiograma, desde que não atrase a realização da ATAC quando indicada, pode ser considerada nesse cenário.⁵¹

5.6. Procedimentos para Tratamento de Cardiopatia Estrutural Durante a Pandemia:

a) Troca valvar aórtica por cateter (TAVI): A estenose aórtica (EA) é uma doença progressiva, que acomete um grupo de pacientes que pode ser muito idoso e estar já vulnerável à morte por infecções. A importância e a urgência clínica da TAVI exigiriam tomada de decisão conjunta pela equipe multidisciplinar envolvida (clínico, intervencionista, cirurgião). Essa decisão deve pesar o risco de expor o paciente à contaminação por COVID-19 por estar fora de seu ambiente domiciliar e o risco de um evento agudo, potencialmente fatal.⁵² Encorajamos o acompanhamento próximo de pacientes com indicação de TAVI, com utilização de telemedicina durante o período de pandemia. Pacientes com EA importante e que se encontram assintomáticos podem ser considerados para acompanhamento ambulatorial. Aqueles com fatores complicadores à ecocardiografia ($V_{max} > 5,0$ m/s, área valvar $< 0,7$ cm², gradiente

médio ventrículo esquerdo/aorta > 60 mmHg), pacientes com quadro de síncope, com redução de fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela EA e em classe funcional III/IV (NYHA), que são considerados de maior risco para eventos,⁵³ idealmente não devem ter a TAVI adiada. Comparada à cirurgia aberta de troca valvar aórtica, a TAVI pode reduzir a demanda por unidade de terapia intensiva e por serviços anestésicos durante uma pandemia. Se a TAVI for realizada, a triagem pré-procedimento com PCR para COVID-19 pode ajudar na redução do risco da equipe.

- b) Clipe mitral:** pacientes instáveis podem ser considerados para o clipe mitral se os recursos permitirem. Para aqueles de menor risco, o procedimento deve ser adiado.
- c) Fechamentos de forame oval patente e defeito do septo atrial:** recomenda-se o adiamento.
- d) Fechamento de apêndice atrial esquerdo:** recomenda-se o adiamento.
- e) Outros procedimentos:** recomenda-se o adiamento, a menos que haja necessidade urgente de internação.

5.7. Redução da Propagação da Infecção

5.7.1. Redução da propagação de gotículas: Isso envolve medidas como o uso de máscaras cirúrgicas por pacientes com COVID-19 presumida ou confirmada. Todos os equipamentos não essenciais ao procedimento devem ser removidos da sala ou cobertos antes de o paciente entrar. Além disso, reduzir o número de pessoas que circulam na sala de procedimentos durante cada caso será importante para minimizar a exposição e a transmissão da infecção.⁵⁰ A limpeza profunda e a desinfecção meticulosa após os procedimentos de cateterismo em pacientes com COVID-19 são importantes para o controle da infecção. A desinfecção por luz ultravioleta também pode ser uma estratégia razoável a ser empregada. Procedimentos de limpeza completos podem exigir tempo extra; portanto, se possível, esses casos devem ser o último procedimento do dia. Quando possível, realizar os procedimentos à beira do leito (marca-passo provisório, balão intra-aórtico) em pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada, visando a minimizar a necessidade de remoção do paciente de uma sala de isolamento e evitar o risco de exposição adicional através do transporte para o laboratório de hemodinâmica.⁵⁰

5.7.2. Pacientes que necessitam de intubação, aspiração ou reanimação cardiopulmonar: Intubação, sucção e reanimação cardiopulmonar ativa podem resultar em aerossolização de secreções respiratórias, aumentando a probabilidade de exposição pessoal.⁵⁴ Os pacientes que já estão intubados representam menos risco de transmissão para a equipe já que sua ventilação é gerenciada através de circuito fechado.⁵⁵ Pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada e que requerem intubação devem ser intubados antes da chegada ao laboratório de cateterismo. Além disso, pode ser necessário diminuir o limiar para se considerar a intubação em um paciente com problemas respiratórios limítrofes para evitar intubação de emergência na sala de cateterismo.⁵⁵ A cooperação com as equipes de cuidados intensivos e anestesia no gerenciamento das vias aéreas será fundamental para evitar a propagação da infecção.

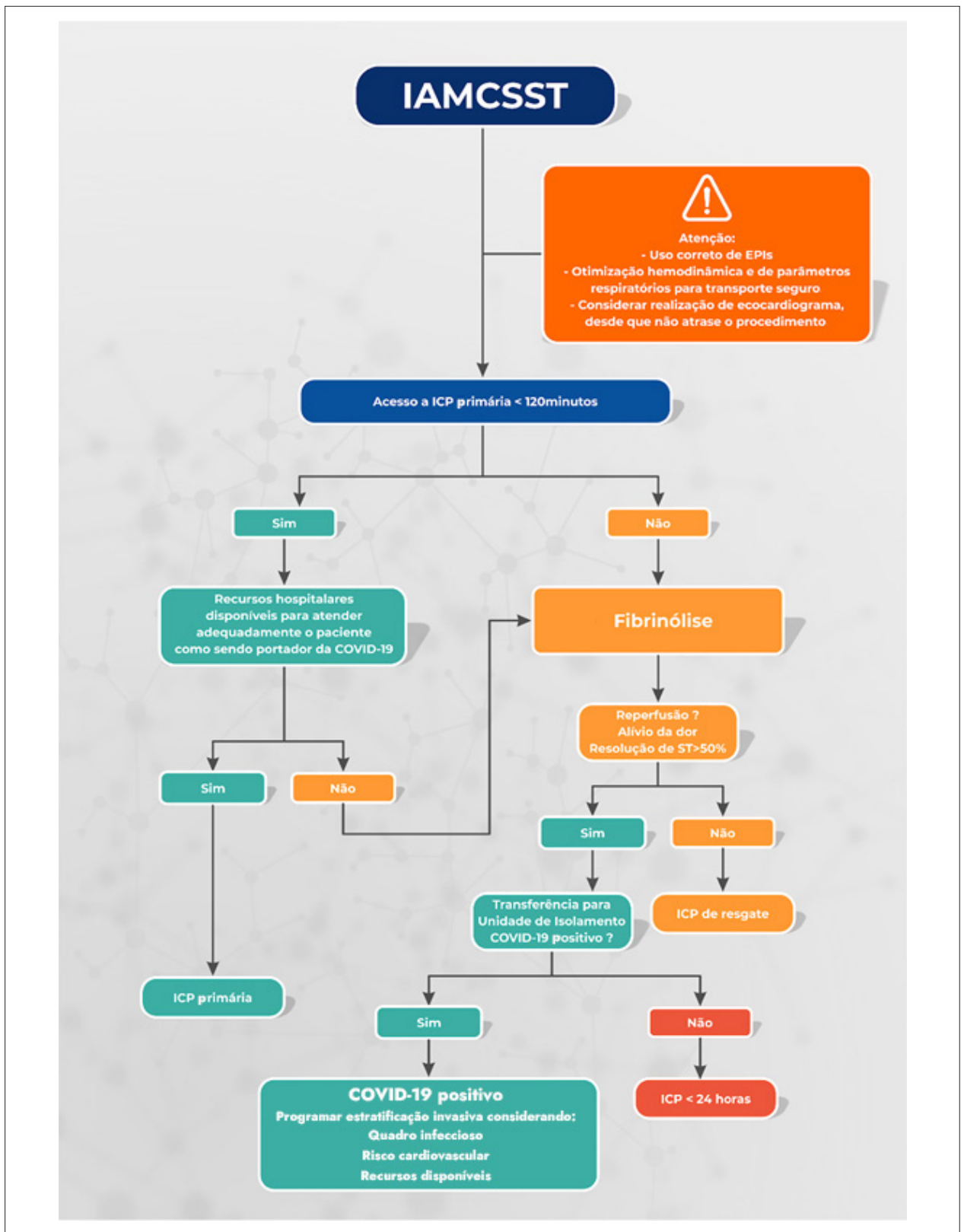


Figura 5 – Fluxograma do atendimento de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Além da estratificação de risco cardiovascular, considerar agilidade para reperusão, tempo de isquemia, recursos disponíveis para atendimento adequado do paciente. Pela necessidade de atendimento emergencial, todo paciente com IAMCSST deve ser considerado como potencial portador de COVID-19 e tratado de acordo com as medidas de isolamento adequadas até investigação do quadro infeccioso. EPIs: equipamentos de proteção individual; ICP: intervenção coronariana percutânea.

5.8. Laboratório de Hemodinâmica Dedicado

Uma sala dedicada para atendimento de casos suspeitos/positivos objetiva reduzir o risco de infecção para os profissionais de saúde e minimizar a contaminação por vírus de outras salas. Se houver mais de uma sala de procedimento disponível, deve-se ter uma dedicada à COVID-19 e outra para os procedimentos “limpos”. Isso não garante que o “laboratório limpo” não seja contaminado a qualquer momento, mas serve para minimizar os riscos e otimizar o fluxo do paciente (especialmente para aqueles com “baixo risco de exposição”) no laboratório de hemodinâmica. É recomendável explorar com a engenharia do hospital se as salas de procedimento podem ter “pressão negativa de ar”. O entendimento do sistema de ar condicionado é importante, devido à possibilidade de expor outras partes do hospital à contaminação viral com um único procedimento.⁵⁰

5.8.1. Medidas de controle administrativo: Deve-se restringir a entrada de fornecedores, visitantes, observadores, coordenadores de pesquisa e qualquer pessoal não essencial ao laboratório de hemodinâmica na medida do possível durante a pandemia.⁵⁵

5.8.2. Abordagem ao Paciente: É importante realizar uma avaliação de risco de infecção por SARS-CoV-2 antes de submeter o paciente ao procedimento intervencionista. Recomenda-se organização para minimizar os tempos de espera nas áreas comuns do hospital antes ou depois do procedimento.⁷ Todos os pacientes devem ser interrogados quanto a sintomas respiratórios, febre ou contato próximo com casos suspeitos/positivos antes de entrar na sala; também é recomendável medir a temperatura de todos os pacientes.⁵⁵

- **Abordagem do paciente sem confirmação de infecção por SAR-CoV-2:** Dada a situação atual e a possibilidade de tratar pacientes assintomáticos ou não diagnosticados, recomendamos medidas de proteção meticulosas. Os pacientes deverão utilizar máscara cirúrgica antes de entrar na sala. O cardiologista intervencionista deve tomar medidas de segurança que incluem a higienização adequada das mãos e o uso de avental estéril e impermeável, luvas estéreis, óculos, touca que cubra os cabelos e máscara cirúrgica. Auxiliares, enfermeiras e circulantes devem utilizar óculos, luvas, touca e máscara cirúrgica.⁵⁵

- **Abordagem do paciente com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2:** Os procedimentos que envolvam vias aéreas e/ou manipulação esofágica devem ser considerados como de alto risco. Somente pessoal essencial deve entrar na sala e as portas permanecerão fechadas o tempo todo. Evite sair da sala com equipamento contaminado (avental, luvas, máscara) para pegar material (*stents*, cateteres). Idealmente o material utilizado para o procedimento ficará fora de sala. Um circulante ficará somente fora da sala e entregará exclusivamente o material necessário para o procedimento para outro circulante que ficará somente dentro da sala. Os medicamentos devem ser preparados antes que o paciente entre na sala.

O paciente usará máscara cirúrgica, que atua como uma barreira às secreções. O responsável pela transferência de um

paciente com COVID-19 da maca para a mesa da sala de procedimentos deve usar EPI, incluindo bata impermeável a fluidos, touca, luvas que cobrem o pulso, óculos de proteção e máscara FFP2/N95.⁵⁶ No final da transferência, deve tirar a roupa conforme indicado abaixo, lembrando-se de nunca remover a máscara enquanto estiver dentro da sala.⁵⁵

5.8.3. Paramentação: O cardiologista intervencionista deve lavar as mãos, usar avental impermeável reforçado (se não for impermeável, é necessário adicionar um avental de plástico), luvas duplas, óculos plumbíferos ou óculos convencionais, barreira de proteção facial (escudo facial ou face *shield*) e máscara de filtro de alta eficiência do tipo FFP2/N95.⁵⁶ Os auxiliares, enfermeiros e circulantes devem utilizar luvas, touca, bata impermeável e máscara FFP2/N95. Uma máscara cirúrgica deve ser colocada sobre a máscara FFP2/N95. É recomendável usar sapatos fechados.⁵⁶

5.8.3.1. Passo a passo para a paramentação em casos de COVID-19 suspeita ou confirmada (Figura 6)

Fora de Sala

- Certifique-se de não usar joias ou adereços
- Recolha o cabelo (se necessário)
- Coloque o avental de chumbo e o propé
- Realize uma higiene adequada das mãos
- Coloque a máscara FFP2/N95. As ligas devem estar nos seguintes pontos: a inferior, na parte superior do pescoço; e a superior, no topo da cabeça. Em seguida, deve-se ajustar ao nível da ponte nasal e das bochechas, para que se isole e não haja vazamentos.
- Coloque a touca
- Coloque a máscara cirúrgica acima da N95
- Coloque os óculos e o escudo facial
- Realize desinfecção das mãos com álcool gel ou espuma
- Coloque o primeiro par de luvas
- Entre em sala

Dentro de Sala

- Coloque o avental impermeável
- Coloque o segundo par de luvas

5.8.3.2. Passo a passo para se desparamentar em casos de COVID-19 suspeita ou confirmada (Figura 7)

Dentro de Sala

- Desinfete as luvas (externas) com álcool gel ou espuma
- Remova o avental e, simultaneamente, o par de luvas externas e jogue-as no recipiente de risco biológico-infectante (não empurre o avental para dentro do recipiente para evitar o aerossol, pois ele pode estar infectado)
- Desinfete as luvas (internas) com álcool gel ou espuma
- Retire o gorro, o escudo facial e o propé
- Retire o segundo par de luvas (internas)
- Desinfete as mãos com álcool gel ou espuma
- Saia de sala

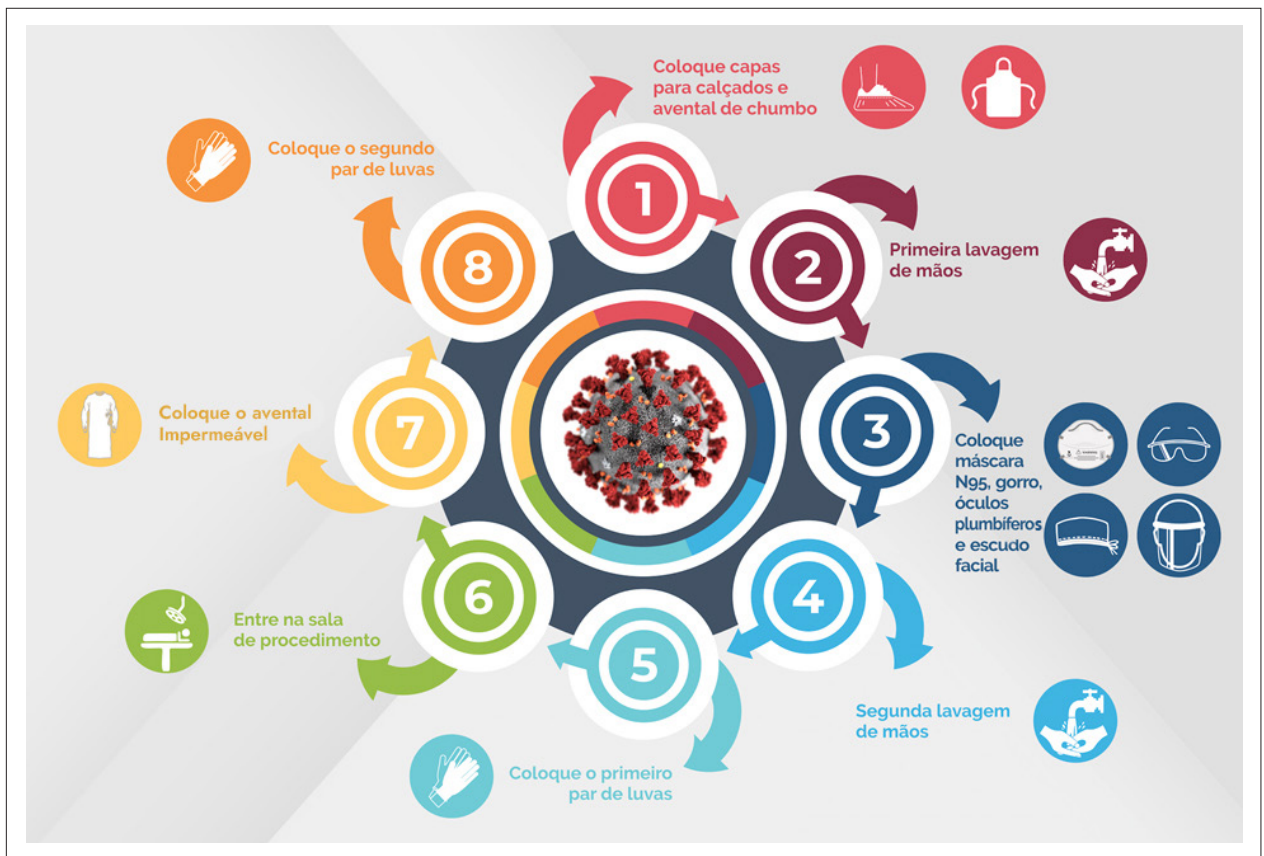


Figura 6 – Procedimentos para paramentação do cardiologista intervencionista em casos suspeitos/confirmados de COVID-19.

Limitações do Presente Documento

Deve-se reconhecer que este documento está sendo escrito em um momento em que não há ainda um entendimento completo da transmissão, gravidade e estratégia de tratamento apropriada para a COVID-19. As sugestões neste documento são baseadas em evidências limitadas e as recomendações estão sujeitas a mudanças.

Conclusões

O crescimento exponencial do número de pacientes infectados tem gerado enorme sobrecarga nos serviços de saúde, com necessidade de implementação urgente de medidas que possam conter a infecção e restringir sua disseminação. Os pacientes com COVID-19 apresentam complicações cardiovasculares, necessitando, muitas vezes, de procedimentos diagnósticos de imagem para auxílio no seu manejo. A identificação correta dos pacientes que necessitam de exames de imagem e de procedimentos intervencionistas deve ser criteriosa, cautelosa e ética, priorizando a saúde do paciente e o uso racional de recursos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa IBSS, Rochitte CE, Campos CM, Barberato SH, Oliveira GMM, Lopes MACQ, Nomura CH, Abizaid AA, Hajjar LA; Obtenção de dados: Costa IBSS; Redação do manuscrito: Costa IBSS, Rochitte CE, Campos CM, Barberato SH, Lopes MACQ, Hajjar LA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa IBSS, Rochitte CE, Oliveira GMM, Lopes MACQ, Nomura CH, Abizaid AA, Cerri G, Kalil Filho R, Hajjar LA.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

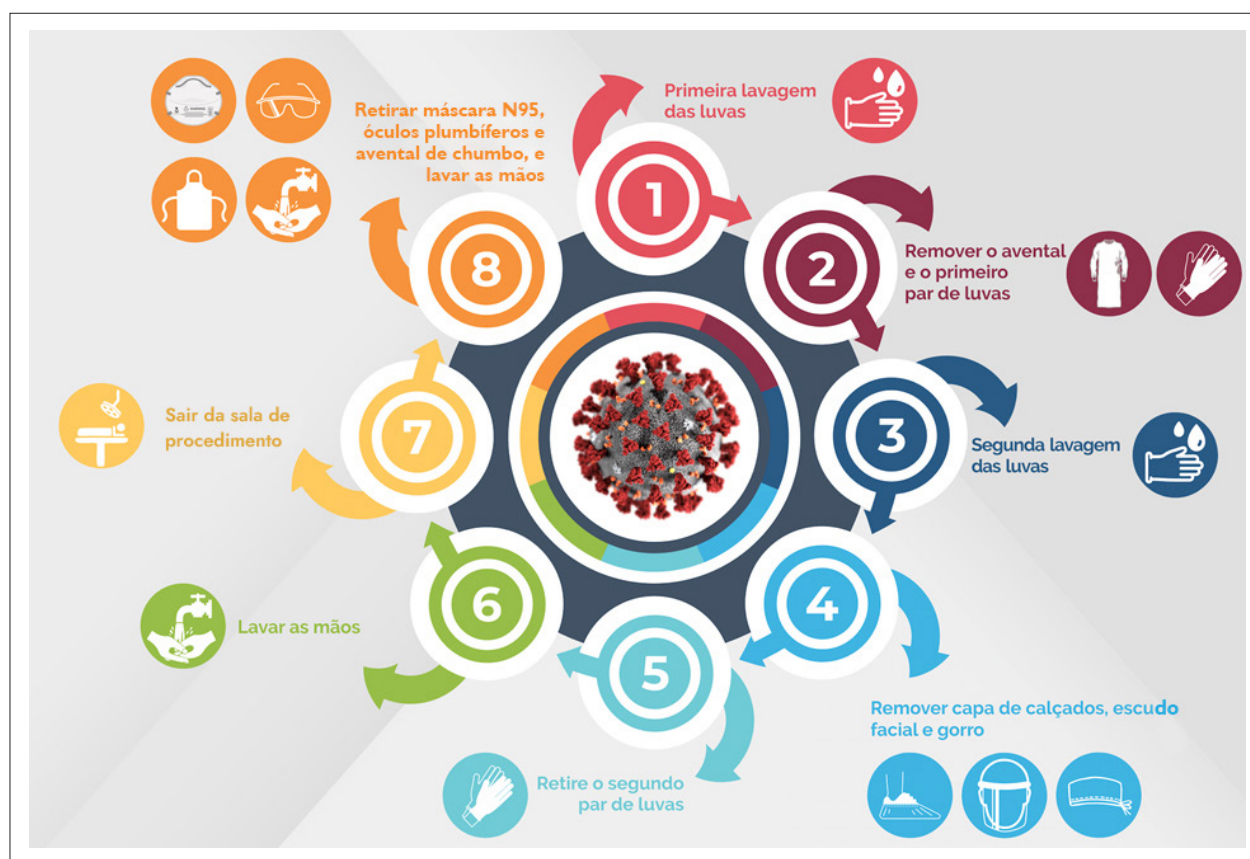


Figura 7 – Procedimentos para o cardiologista intervencionista se despararar em casos suspeitos/confirmados de COVID-19.

Referências

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University (JHU) [Cited in 2020 May 08] Available Medicine JHUa. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2020.[Cited in 2020 May 08] Available from: uneca.org/covid-19/pages/dashboard
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial . COE-COVID-19 Brasília;2020.
3. European Centre for Disease Prevention and Control: COVID-19. 2020. [Cited in 2020 May 12] Available from: ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic
4. Brasil. Ministério da Saúde. CONASEMS. Fluxo de manejo clínico na atenção primária à saúde em transmissão comunitária. [citado em 30 de abril, 2020] Disponível em: https://www.conasemsorgbr/wp-content/uploads/2020/03/2020030_Fluxograma_ver06_Finalpdf.
5. Beck ALS AA, Le Bihan DCS, Tsutsui JM, Grau CRPC, Albricker AC et al. Recomendações DIC/SBC para realização de Exames de Imagem Cardiovascular durante a pandemia pela COVID-19. Departamento de Imagem Cardiovascular./SBC; 2020. [Citado em 02 de maio 2020] Disponível em: departamento.cardiol.br/dic/pdf/recomendacoes-DICSBC-COVID-19-final.pdf
6. Centers for Disease Control and Prevention: Steps Healthcare Facilities Can Take Now to Prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Cited in 2020 May 03] Available from: [cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html)
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11):1061-9.
8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;00:1-12.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;2020;395(10229):1054-62.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Mar 27;e201017 (ahead of print)
11. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Mar 25;e200950 (ahead of print)
12. Costa IBSS BC, Rizk SI, et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber? Arq Bras Cardiol. 2020
13. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 16;ciaa272 [ahead of print]

14. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 ; May 12; 75(18):2352-371.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020 May;46(5):846-8.
16. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr 13;jeaad072. [ahead of print]
17. CANADIAN SOCIETY ECHOCARDIOGRAPHY. Echocardiography CSO. Practice of Echocardiography During the COVID-19 Pandemic: Guidance from the Canadian Society of Echocardiography. [Cited in 2020 Apr 12] Available from: <http://csechoca/2020/03/30/practice-of-echocardiography-during-the-covid-19-pandemic-guidance-from-the-canadian-society-of-echocardiography/>
18. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang: Zhejiang University School of Medicine; 2020.
19. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. Mar 2020. [ahead of print] <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941/Circulation;0:null>
20. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. Mar 27 2020; [ahead of print] doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
21. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 03 [ahead of print] doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.online [ahead of print]
22. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27 ; [ahead of print] 10.1001/jamacardio.2020.1096
23. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
24. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020 Apr 13; ehaad 288.doi:10.1093/eurheartj/ehaa288 [ahead of print]
25. Meyer P, Degrauwe S, Delden CV, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020 Apr 14;ehaa306.doi:10.1093/eurheartj/ehaa306 [ahead of print]
26. Kirkpatrick JMC, Taub C, Kort S, Hung J and Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *American Society of Echocardiography*. 2020. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 06; S0735-1097(20)34815-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.002
27. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):409-22.e4.
28. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study G. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):849-50.
29. Soares A ANC, Escuissato D, Marchiori E. Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19. *Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem*. 2020; Versão 2 01/04/2020. São Paulo:CBR;2020.
30. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2019 Mar 27:201160. [Epub ahead of print].
31. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology*. 2020 Mar 25. [Epub ahead of print]
32. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 14:1-7.
33. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13. [Epub ahead of print]
34. Zhu T, Wang Y, Zhou S, Zhang N, Xia L. A Comparative study of chest computed tomography features in young and older adults with corona virus disease (COVID-19). *J Thorac Imaging*. 2020 Mar 31. [Epub ahead of print]
35. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Mar 19. [Epub ahead of print]
36. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1275-80.
37. Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020 Mar 21;pii:S1934-5925(20)30125-8.
38. Sara L, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, Albuquerque AS, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Supl. 3):1-56.
39. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2.
40. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020 Apr 8;pii:ehaa286. [Epub ahead of print]
41. Yang F, Wang J, Li W, Xu Y, Wan K, Zeng R, et al. The prognostic value of late gadolinium enhancement in myocarditis and clinically suspected myocarditis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2616-26.
42. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1977-87.
43. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76.
44. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1-17.
45. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [Internet]. SCMR'S COVID-19 PREPAREDNESS TOOLKIT; 2020. [citado 22 mar. 2010]. Disponível em: <https://scmr.org/page/COVID19>.
46. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407.
47. Brasil. Conselho Federal de Medicina. OFÍCIO CFM nº 1756/2020 – COJUR, de 19 de março de 2020. 'Decidiu aperfeiçoar ao máximo a eficiência dos serviços médicos restantes e, EM CARATER DE EXCEPCIONALIDADE E ENQUANTO DURAR A BATALHA DE COMBATE AO CONTÁGIO DA COVID-19', reconhecer a possibilidade e a eticidade da utilização da telemedicina além do disposto na Resolução CFM n.1643 de 26 de Agosto de 2002, no estritos e seguintes termos: teleorientação/telemonitoramento/teleinterconsulta.

48. Avezum Junior A, Feldman A, Carvalho AC, Sousa AC, Mansur AP, Bozza AE, et al. V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on acute myocardial infarction treatment with ST segment elevation. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2 Suppl 1):1-105.
49. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print]
50. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5.
51. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment elevation in patients with Covid-19 - a case series. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. [Epub ahead of print]
52. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-7.
53. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(6 suppl 2):1-34.
54. Guimaraes HP, Timerman S, Correa T, Rodrigues RR, Freitas AP, Rea Neto A. Recomendações para ressuscitação cardiopulmonar (RCP) de pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). 2020:1-3.
55. Szerlip M, Anwaruddin S, Aronow HD, Cohen MG, Daniels MJ, Dehghani P, et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print]
56. Tarantini G, Fraccaro C, Chieffo A, Marchese A, Tarantino FF, Rigattieri S, et al. Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) position paper for Cath lab-specific preparedness recommendations for healthcare providers in case of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Mar 29. [Epub ahead of print]



Síndrome Cardiorenal Aguda: Qual Critério Diagnóstico Utilizar e sua Importância para o Prognóstico?

Acute Cardiorenal Syndrome: Which Diagnostic Criterion to Use And What is its Importance for Prognosis?

Andréa de Melo Leite,^{1,2,3} Bruno Ferraz de Oliveira Gomes,² André Casarsa Marques,² João Luiz Fernandes Petriz,² Denilson Campos de Albuquerque,^{2,3,4} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,⁴ Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Humberto Villacorta,¹ Wolney de Andrade Martins¹

Universidade Federal Fluminense - Faculdade de Medicina - Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares,¹ Niterói, RJ – Brasil

Rede D'Or São Luiz,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A indefinição de critérios diagnósticos para síndrome cardiorenal aguda (SCRA) impacta em diferentes resultados prognósticos. Objetivou-se avaliar os critérios diagnósticos da SCRA e o impacto no prognóstico. Procedeu-se à revisão sistemática utilizando-se a metodologia PRISMA e os critérios PICO nas bases MEDLINE, EMBASE e LILACS. A pesquisa incluiu artigos originais do tipo ensaio clínico, coorte, caso-controle e meta-análises publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2018. Não foi encontrada na literatura nem nas diretrizes de insuficiência cardíaca uma definição clara dos critérios diagnósticos da SCRA. O critério diagnóstico mais comumente utilizado é o aumento da creatinina sérica de pelo menos 0,3 mg/dl em relação à basal. Entretanto, existem controvérsias na definição de creatinina basal e de qual deveria ser a creatinina sérica de referência dos pacientes críticos. Esta revisão sistemática sugere que os critérios de SCRA devem ser revistos para que se inclua o diagnóstico de SCRA na admissão hospitalar. A creatinina sérica de referência deve refletir a função renal basal antes do início da injúria renal aguda.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um desafio clínico e um problema epidemiológico em progressão em todo o mundo, com elevada morbimortalidade.¹ No estudo ARIC,² as taxas de letalidade em 30 dias, 1 ano e 5 anos após hospitalização por IC foram 10,4%, 22,0% e 42,3%, respectivamente. O I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE),³ estudo observacional com 1263

pacientes de diferentes regiões do Brasil, mostrou uma mortalidade hospitalar de 12,6%.

A síndrome cardiorenal, definida como um processo de injúria renal ocasionada por IC, foi descrita pela primeira vez em 1951⁴ e categorizada no ano de 2008 em cinco subtipos (Tabela 1).⁵ A síndrome cardiorenal tipo 1, ou síndrome cardiorenal aguda (SCRA), caracteriza-se pela injúria renal aguda (IRA) ocasionada por IC descompensada (ICD). Alguns autores referem-se à SCRA por piora da função renal no paciente com IC (*Worsening Renal Function* - WRF). Este fenômeno é uma condição frequente, acometendo 11% a 40% das internações por ICD.^{6,7}

A piora da função renal é avaliada pelo aumento da creatinina sérica, geralmente >26,5 µmol/l, equivalente a 0,3 mg/dl, e/ou aumento de 25% na creatinina ou queda de 20% na taxa de filtração glomerular (TFG).⁸ O critério de aumento absoluto da creatinina em 0,3 mg/dl tem sido adotado pela maioria dos autores como ponto de corte arbitrado para definir a SCRA.

O registro norte-americano ADHERE⁹ é um estudo observacional com mais de 100 mil pacientes admitidos com ICD. Nesse registro, aproximadamente 35% dos pacientes apresentaram disfunção renal moderada a grave.

A piora da função renal ocorre em 30% a 50% dos casos de ICD, dependendo da definição utilizada, e está associada com maior tempo de hospitalização, despesas de saúde elevadas e maior mortalidade.¹⁰⁻¹⁴ Entretanto, a ausência de

Palavras-chave

Síndrome Cardiorenal; Insuficiência Renal; Creatinina; Prognóstico; Insuficiência Cardíaca; Revisão Sistemática.

Correspondência: Andréa de Melo Leite •

Universidade Federal Fluminense - Faculdade de Medicina – Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares – Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24230-030, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: andreamelo@cardiol.br, andreamelocardiologia@gmail.com

Artigo recebido em 05/04/2019, revisado em 04/08/2019, aceito em 18/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190207>

Tabela 1 – Subtipos de síndrome cardiorenal

Tipo	Nome	Mecanismo
1	SCR aguda	IRA induzida por disfunção cardíaca aguda
2	SCR crônica	IRA progressiva secundária à IC crônica
3	Síndrome renocárdica aguda	IC aguda precipitada por IRA
4	Síndrome renocárdica crônica	IC secundária à IRC
5	SCR secundária	Disfunção miocárdica e renal por doenças sistêmicas

SCR: síndrome cardiorenal; IRA: injúria renal aguda; IRC: insuficiência renal crônica; IC: insuficiência cardíaca. Adaptado de Di Lullo et al.⁴⁰

uma definição consensual para a SCRA contribui para a falta de clareza em seu diagnóstico e tratamento.¹⁵ Um desafio é a escolha de qual creatinina sérica utilizar para determinar o cumprimento dos critérios diagnósticos da SCRA. Idealmente, a creatinina sérica de referência deve refletir a função renal basal antes do início da IRA. Na maioria das vezes, essa informação não está disponível, levando ao uso de valores de referência substitutos que podem influenciar o diagnóstico e a gravidade da SCRA.¹⁶

Métodos

Esta revisão foi conduzida conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁷ A pesquisa incluiu artigos originais do tipo ensaio clínico, coorte, caso-controle e meta-análises publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2018, com textos na íntegra, em inglês, espanhol e português, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. A pesquisa foi realizada com os seguintes descritores: (*cardiorenal syndrome*) OR (*worsening renal function*) AND (*heart failure*) AND (*diagnosis*) AND (*prognosis*).

Este estudo baseou-se nos critérios PICO (População, Intervenção, Controle e Resultados). No presente estudo procedeu-se à revisão dos critérios diagnósticos da SCRA e sua implicação prognóstica nos desfechos mortalidade hospitalar e mortalidade após a alta hospitalar, assim como no tempo de hospitalização. Foram excluídos relatos de caso e modelos experimentais animais.

Resultados

Preencheram os critérios de pesquisa 368 resumos. Outros 9 artigos foram recuperados em outras fontes, sendo eliminados 278 resumos em duplicata nas bases de dados. Foram avaliados 99 resumos e selecionados 61, dos quais 35 foram excluídos por não atenderem aos critérios previamente estabelecidos (PICO). Portanto, 26 artigos de texto completo foram avaliados em relação à qualidade científica. Desses, 4 foram excluídos por não preencherem os critérios, resultando em um total de 22 artigos analisados (Figura 1).

Classificação temporal da síndrome cardiorenal aguda

Estudos com acesso aos níveis pré-admissionais de creatinina sérica revelaram que a IRA esteve presente na admissão da emergência em cerca de um terço dos pacientes.¹⁸ Outros 50% dos pacientes apresentaram IRA nas primeiras 48 horas. Tayaka et al.,¹⁹ em estudo comparando as alterações da função renal até o quarto dia de internação e após o quinto dia de internação, observaram que os pacientes com lesão renal tardia apresentaram maior mortalidade em um ano após a alta hospitalar. Uma análise *post hoc* do estudo Pré-RELAX demonstrou que a queda na pressão arterial sistólica nas primeiras 48 horas de terapia vasodilatadora foi um preditor independente de IRA até o quinto dia de internação.²⁰ Esses resultados sugerem que a redução na pressão de perfusão renal relacionada à terapia seja um dos principais mecanismos que levam à IRA nos primeiros dias de internação.

A SCRA pode ser classificada em intermitente ou persistente. A SCRA intermitente ocorre quando há flutuação

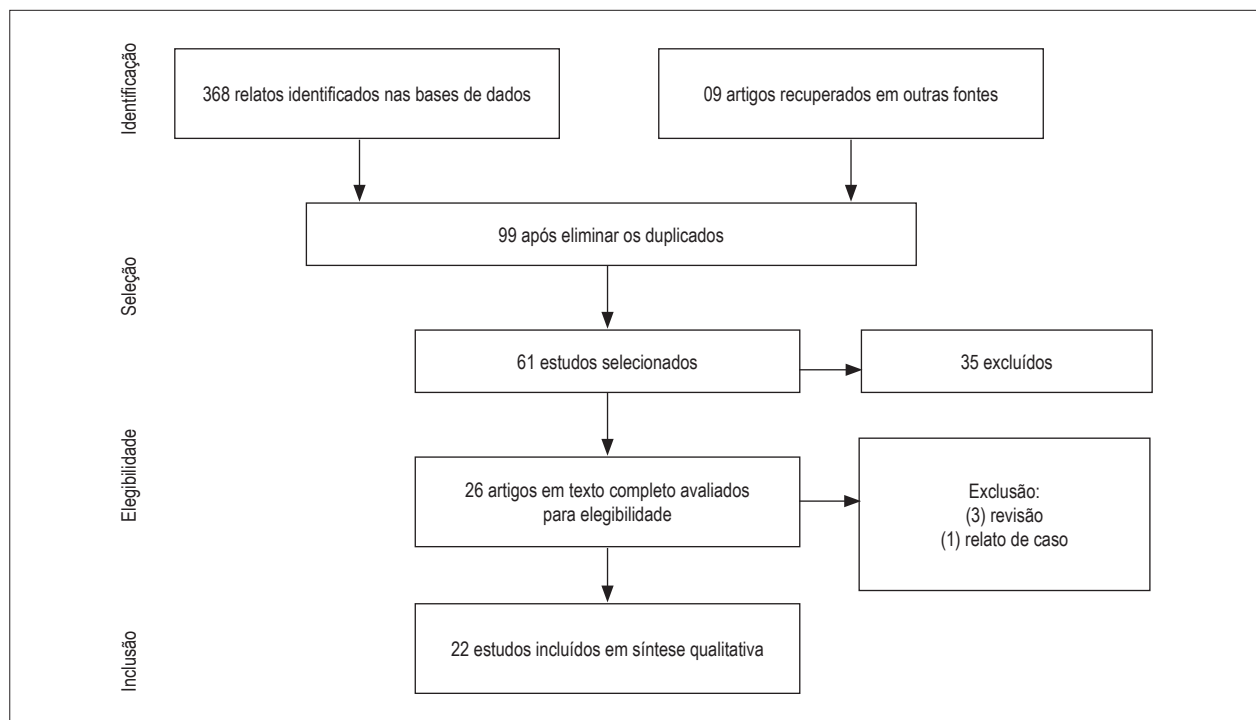


Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados (metodologia PRISMA¹⁷).

dos níveis séricos de creatinina durante a internação com redução dos seus valores até o momento da alta hospitalar. A SCRA persistente ocorre quando a elevação da creatinina ou a queda na TFG persiste até o momento da alta hospitalar.^{21,22}

Incidência da síndrome cardiorenal aguda

Existe uma grande variabilidade entre os estudos quanto à incidência de SCRA, cuja estimativa varia entre 19% e 45%. Essa variação pode ser atribuída aos diferentes critérios diagnósticos empregados, aos diferentes critérios de inclusão e exclusão, ao tamanho amostral de cada estudo, além das diferenças clínicas das populações estudadas. A maioria dos estudos refere-se a análises retrospectivas, secundárias e/ou *post hoc* de grandes bancos de dados^{10-12,23-25} ou a ensaios clínicos de terapia medicamentosa.²⁶

Crítérios diagnósticos da síndrome cardiorenal aguda

O primeiro trabalho a avaliar o impacto da piora da função renal em idosos internados com ICD, no ano de 2000, adotou como critério o aumento da creatinina em 0,3 mg/dl.¹⁰ Outro estudo demonstrou que aumentos de creatinina durante a internação da ordem de 0,1 mg/dl estavam associados a maior mortalidade hospitalar e tempo de internação. Nesse estudo, um aumento $\geq 0,3$ mg/dl apresentou melhor sensibilidade e especificidade para prever óbito (81% e 62%, respectivamente) e tempo de internação maior que dez dias (64% e 65%, respectivamente).¹¹

O aumento absoluto da creatinina em 0,3 mg/dl tem sido adotado pela maioria dos autores como critério para definir a SCRA.²⁷ Entretanto, outros autores discordam desse critério por ele não considerar o grau de disfunção renal prévia, sugerindo o uso de uma das três diferentes classificações para definição de IRA.²⁸ Essas definições não são específicas para ICD, tendo sido desenvolvidas para definição e classificação de IRA em diferentes cenários clínicos.

A classificação de RIFLE²⁹ foi proposta em 2004 para definir e estratificar a gravidade da IRA. O acrônimo RIFLE foi criado

a partir das primeiras letras de *Risk* (risco), *Injury* (injúria/lesão), *Failure* (falência), *Loss* (perda da função renal) e *End-stage renal disease* (doença renal em estágio terminal). A gravidade da IRA é determinada pelo parâmetro mais alterado (variação da creatinina, TFG e débito urinário).

A classificação proposta pela *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)³⁰ exclui os estágios de perda da função renal e doença renal terminal e os critérios baseados na TFG. O estadiamento deve ser realizado após correção da volemia do paciente, com exclusão da obstrução do trato urinário e considerando-se o critério mais alterado. Em 2012, a classificação proposta pelo grupo *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO)³¹ trouxe algumas modificações à classificação anterior, adicionando para o terceiro estágio a redução da TFG para valores inferiores a 35ml/min/1,73m² em pacientes menores de 18 anos e excluindo a necessidade de aumento mínimo de 0,5 mg/dl para pacientes com creatinina superior a 4 mg/dl.

Uma coorte que avaliou 637 internações por ICD com seguimento de 30 dias e 1 ano comparou o critério diagnóstico do aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl com os critérios KDIGO, RIFLE e AKIN quanto à predição dos desfechos morte, reinternação por IC ou início de diálise. O desempenho dos quatro critérios foi semelhante na determinação de eventos adversos. Os benefícios do uso dos sistemas de classificação de IRA (RIFLE, AKIN, KDIGO) residem na possibilidade de identificar os pacientes com graus mais graves de IRA que passarão por eventos adversos em 30 dias e 1 ano.³² Os diferentes critérios diagnósticos de IRA encontrados na literatura estão resumidos na Tabela 2.

O critério diagnóstico mais comumente utilizado é o aumento da creatinina sérica de pelo menos 0,3 mg/dl ou pelo menos 25% nos primeiros cinco dias de internação, o que difere da definição atual do KDIGO para IRA.³³ Além disso, a definição da piora da função renal não inclui IRA na admissão, que está associada a mortalidade e eventos cardiovasculares.³⁴

Abordagens comuns para o diagnóstico de SCRA incluem o uso das seguintes referências de creatinina basal, a partir

Tabela 2 – Critérios usados pelas classificações RIFLE³⁴, AKIN³⁵, KDIGO³⁶ e WRF¹¹ para definir injúria renal aguda

Crítérios	WRF	RIFLE	AKIN	KDIGO
Anos	2002	2004	2007	2012
Classificação	Aumento da CrS	Aumento da CrS	Queda na TFG	Aumento da CrS
Estágio 1 / Risco	$\geq 0,3$ mg/dl	$\geq 1,5x$ CrB	$\geq 25\%$	$\geq 1,5x$ CrB ou $\geq 0,3$ mg/dl
Estágio 2 / Injúria	-	$\geq 2x$ CrB	$\geq 50\%$	$\geq 2x$ CrB
	-	$\geq 3x$ CrB	$\geq 75\%$	$\geq 3x$ CrB
Estágio 3 / Falência	-	Ou CrS ≥ 4 mg/dl e aumento de 0,5mg/dl	Ou CrS ≥ 4 mg/dL e aumento de 0,5mg/dl ou início de diálise	Ou CrS ≥ 4 mg/dl
Período mínimo para que IRA ocorra	Aumento da CrS em qualquer momento da internação	Variações da CrS em 1-7 dias por mais de 24 h	Alterações agudas da sCr em 48 h durante a internação	Elevação $\geq 1,5x$ CrB em 7 dias, ou aumento mínimo de 0,3 mg/dl na CrS em 48 h

WRF (*worsening renal function*), piora da função renal; IRA, injúria renal aguda; CrS: creatinina sérica; TFG: taxa de filtração glomerular; CrB: creatinina basal.
Fonte: Adaptada de Roy et al.³²

da qual o aumento de creatinina define essa síndrome: a) creatinina admissional; b) a menor creatinina durante a internação hospitalar; c) valores de creatinina sérica de outras internações; ou d) medidas ambulatoriais de creatinemia. Os critérios originais do RIFLE não especificaram como escolher a creatinina de referência, mas recomendaram a imputação de um valor calculado a partir de uma TFG estimada de 75ml/min/1,73m². Abordagens alternativas incluem a avaliação da variação da creatinina nas primeiras 48 horas para reduzir a necessidade do valor pré-hospitalar (AKIN) ou a menor creatinina sérica da internação, quando ausente a medida ambulatorial de creatinina (KDIGO).³⁵

Siew et al.,³⁶ estudaram 4.863 pacientes hospitalizados e avaliaram três referências de creatinina basal: MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), creatinina admissional e a menor creatinina da internação. O MDRD e o *nadir* superestimaram a incidência em pelo menos 50%, enquanto a taxa de internação foi subestimada em 46%. O uso da creatinina da admissão como referência tem a menor sensibilidade para o diagnóstico de IRA adquirida no hospital e não inclui o diagnóstico de IRA iniciada antes da chegada ao hospital. Alguns autores consideraram como referência a creatinina da pré-admissão hospitalar (ambulatorial) quando disponível, mas apenas alguns deles definiram o tempo de validade máximo da medida ambulatorial até a internação. Porém, o valor ambulatorial da creatinina poucas vezes está disponível.

O critério RIFLE²⁹ não define especificamente qual seria a referência de creatinina basal. O critério de IRA mais recente, KDIGO, sugere como referência a menor creatinina sérica durante a internação hospitalar.³⁵ Poucos estudos consideraram a função renal basal correlacionada com creatinina ascendente durante o episódio de IRA.

O uso de biomarcadores na caracterização da síndrome cardiorenal aguda

Apesar de a creatinina ser o pilar do diagnóstico da SCRA, ela apresenta limitações como marcador da função renal, especialmente em pacientes críticos. Seu nível sérico é influenciado por fatores como sexo, idade, peso e massa muscular. Além disso, a creatinina eleva-se somente 24 horas após um dano renal e sua concentração não aumenta significativamente até que cerca de metade da função renal esteja comprometida. Portanto, a creatinina é considerada um marcador lento de IRA.³⁷ Existem controvérsias na definição de creatinina basal dos pacientes críticos, visto que nessa condição existem alterações na nutrição, perda de massa muscular e sobrecarga hídrica.

Biomarcadores de qualidade são aqueles que possuem aplicabilidade clínica, com papel reconhecido na fisiopatologia da síndrome. Há incentivo para a pesquisa de biomarcadores mais fidedignos para o diagnóstico precoce da SCRA. A molécula de lesão renal-1 (KIM-1), a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), a interleucina 18 (IL-18), e a cistatina C (Cys-C) são alguns dos novos marcadores de lesão renal alvos de estudos. No entanto, nenhum dos três marcadores tubulares citados previu com precisão o agravamento da função renal nos pacientes com ICD.³⁸

Estima-se que microalbuminúria esteja presente em 20% a 30% dos pacientes com IC. Dois estudos demonstraram

associação com mortalidade em pacientes com micro ou macroalbuminúria comparados àqueles com excreção normal de albumina.³⁹

Na SCRA, o paciente piora clinicamente e desenvolve oligúria, apesar dos níveis elevados de peptídeos natriuréticos, que têm sabidamente efeito diurético. É importante lembrar que o NT-proBNP é reduzido em pacientes submetidos a hemodiálise por membranas de alto fluxo.⁴⁰

O ST2 (do inglês, *Suppression of Tumorigenicity 2*) é um biomarcador de congestão menos influenciado pela função renal do que o NT-ProBNP e pode acrescentar informação diagnóstica e prognóstica.⁴¹

Métodos de imagem no diagnóstico da síndrome cardiorenal aguda

O exame de imagem com avaliação das ondas de fluxo venoso e arterial renal pode sinalizar um agravamento da função antes de ocorrer um aumento da creatinina sérica, fornecendo uma avaliação viável e não invasiva da hemodinâmica renal.^{42,43}

Implicações prognósticas da síndrome cardiorenal aguda

A SCRA está associada com maior mortalidade por todas as causas e cardiovascular em curto e longo prazos, tempo de hospitalização prolongado,^{10,11,44-46} reinternações,^{27,47} progressão para os estágios da doença renal crônica⁴⁸ e maiores custos com a saúde.¹⁰

A SCRA parece ser mais grave em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida em comparação àqueles com FEVE preservada, atingindo uma incidência de 70% naqueles com choque cardiogênico.⁴⁹ Além disso, o comprometimento da função renal é encontrado como um fator de risco independente para mortalidade em 1 ano em pacientes com IC aguda, incluindo aqueles com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.²³ Uma justificativa seria que um declínio agudo da função renal não atua simplesmente como um marcador de gravidade da doença, mas também acelera alterações cardiovasculares através da ativação de vias inflamatórias.⁴⁸

Dois estudos mostraram que o risco de mau prognóstico permanece independentemente se a SCRA foi intermitente ou persistente^{45,47} e que mesmo discretas alterações da função renal podem alterar o risco de morte.⁴⁹ Alguns estudos demonstraram que a SCRA persistente, quando comparada com a intermitente, apresenta pior prognóstico após a alta hospitalar e elevações transitórias da creatinina não se relacionaram com pior prognóstico.⁵⁰⁻⁵²

No estudo ADHERE,⁹ 59% dos homens e 68% das mulheres apresentaram disfunção renal moderada a grave no momento da hospitalização. Pacientes com piora da função renal durante a internação apresentaram maior mortalidade hospitalar. Pacientes cuja internação hospitalar é precipitada pela SCRA têm maior mortalidade hospitalar, maior tempo de hospitalização, mais reinternações e maiores taxas de mortalidade pós-alta comparados a pacientes com outros fatores precipitantes.⁵³⁻⁵⁵ A SCRA persistente em 1 ano após a alta mostrou-se um preditor significativo de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.⁵⁶

Pelo menos um quarto dos pacientes hospitalizados com ICD pode desenvolver SCRA, dependendo do critério diagnóstico utilizado. Entre os pacientes com IC hospitalizados, um aumento na creatinina sérica é um dos mais importantes preditores de sobrevida^{10,57} e a mortalidade aumenta progressivamente com o incremento da creatinina sérica.^{11,27,58,59}

Nem todas as alterações da função renal têm a mesma relevância prognóstica. O aumento da creatinina sérica concomitantemente com melhora dos sintomas e perda de peso não está associado a um desfecho desfavorável.⁶⁰ A IRA indica que ocorreu lesão renal, que pode ser reversível ou não, enquanto que a piora dos marcadores da função renal pode representar um declínio funcional da TFG sem relação direta com um desfecho adverso.⁶¹

A SCRA intermitente reflete uma redução reversível na TFG e parece menos prejudicial do que a SCRA persistente. Paradoxalmente, nos casos de SCRA na admissão, a diminuição da creatinina durante a hospitalização pode estar associada a desfechos adversos.^{28,53,62} Considerando a congestão renal como o principal mecanismo fisiopatológico da SCRA, espera-se um efeito benéfico dos diuréticos no prognóstico. Uma análise *post hoc* do ensaio clínico DOSE⁶³ mostrou que a melhora da função renal quando associada ao tratamento inadequado da congestão associou-se com pior prognóstico.

Outros estudos mostraram que, na terapêutica com diuréticos e hemoconcentração, a piora da função renal tem menor impacto prognóstico do que em pacientes com congestão persistente e ausência de hemoconcentração.^{28,64} Esse achado deve-se em parte a fatores de confundimento na avaliação da creatinina sérica. No contexto do tratamento da congestão, a elevação da creatinina sérica pode resultar de outros mecanismos independentes da redução da TFG, como a hemoconcentração que reduz a distribuição da creatinina. Essa alteração renal é inofensiva e transitória, denominada pseudo-IRA. O conceito de pseudo-IRA pode explicar porque os biomarcadores de lesão tubular foram pobres preditores de SCRA, posto que em estudos anteriores não houve a distinção entre IRA e pseudo-IRA.^{62,65} Durante a terapêutica diurética agressiva, o aumento da creatinina sérica ocorreu em 22% dos pacientes com ICD sem aumento de biomarcadores, sugerindo uma proporção potencialmente alta de pseudo-IRA.⁶⁵

Não é fácil determinar se a terapêutica é eficaz e a pseudo-IRA pode induzir a descontinuação inapropriada do tratamento. É importante avaliar os parâmetros clínicos de perfusão, débito urinário, perda de peso e hemoconcentração. Além disso, os biomarcadores são promissores para orientar a terapia.⁶⁶ A mensuração do débito cardíaco e de outros parâmetros hemodinâmicos pode ajudar a garantir uma terapia diurética adequada e direcionada⁶⁷ e permitir um melhor entendimento do quadro de SCRA.

Conclusões

As diferentes referências de creatinina sérica basal limitam a capacidade de fazer comparações precisas entre estudos e alteram as estimativas de diagnóstico da SCRA, superestimando ou subestimando.

Os autores deste artigo sugerem que os critérios de SCRA devem ser revisados para que se inclua o diagnóstico de SCRA na admissão hospitalar. A creatinina de referência deve refletir a função renal basal antes do início da IRA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Leite AM, Gomes BFO, Albuquerque DC, Spinetti PPM, Martins WA; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Leite AM; Análise e interpretação dos dados: Leite AM, Gomes BFO, Marques AC, Petriz JLF, Albuquerque DC, Spinetti PPM, Villacorta H, Martins WA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Leite AM, Gomes BFO, Marques AC, Petriz JLF, Albuquerque DC, Spinetti PPM, Jorge AJL, Villacorta H, Martins WA.

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 Andréa de Melo Leite pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Rohde LEP, Montera, MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.
3. Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, 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. Ledoux P. Cardioresnal syndrome. Avenir Med. 1951;48(8):149-53.
5. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal Syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J. 2010;31(6):703-11.
6. Verdiani V, Lastrucci V, Nozzoli C. Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances. Intern J Nephrol. 2010 Oct 11;2011:785974.
7. Mullens, W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure a potential contributor to worsening renal function? J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):300-6.

8. 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 Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
9. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30.
10. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1110-3.
11. Gottlieb S, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal failure in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(3):136-41.
12. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):61-7.
13. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608.
14. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.
15. Patel J, Heywood JT. Management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2006;8(3):211-6.
16. Siew ED, Matheny ME. Choice of reference serum creatinine in defining acute kidney injury. *Nephron*. 2015;131(2):107-12.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
18. Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T, et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):432-9.
19. Takaya Y, Yoshihara F, Yokoyama H, Kanzaki H, Kitakaze M, Goto Y, et al. Impact of onset time of acute kidney injury on outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(1):60-5.
20. Voors AA, Davison BA, Felker GM, Ponikowski P, Unemori E, Cotter G, et al. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):961-7.
21. Spinetti PPM, Salles EF, Ferreira PDFM, Perruso LI, Maia PD, Xavier SS, et al. Acute cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: impact on outcomes after hospital discharge in Brazil. *Global Heart*. 2016;11:e143. [Cited in 2019 May 12] Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/HEART-FAILURE-2016/Poster-Session-2-Cor-morbidities/134726-acute-cardiorenal-syndrome-in-decompensated-heart-failure-impact-on-outcomes-after-hospital-discharge-in-brazil>
22. Spinetti PPM. Síndrome cardiorenal aguda na Insuficiência cardíaca descompensada: impacto nos desfechos após a alta hospitalar [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2015.
23. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdoroviyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150(2):330-7.
24. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):609-16.
25. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):987-95.
26. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1268-74.
27. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003;9(1):13-25.
28. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1763-9.
29. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference Of The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
30. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
31. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdamm EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
32. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2013;3(1):26-37.
33. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-23.
34. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):322-31.
35. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
36. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77(6):536-42.
37. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(5):426-35.
38. Legrand M, De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zancla B, et al. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112313.
39. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):65-72.
40. Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:143-50.
41. van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2378-88.

42. Grande D, Gioia MI, Terlizzese P, Iacovello M. Heart failure and kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:219-38.
43. Grande D, Terlizzese P, Iacoviello M. Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol.* 2017;6(3):123-31.
44. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B, POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J.* 2006;27(10):1216-22.
45. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, Thabut G, Jourdain P, Maison P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol.* 2008;127(2):228-32.
46. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):188-95.
47. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, Otten RF, LaBounty TM, et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(7):939-42.
48. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
49. Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2886-91.
50. Lanfear DE, Peterson EL, Campbell J, Phatak H, Wu D, Wells K, et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to long-term outcomes and rehospitalization. *Am J Cardiol.* 2011;107(1):74-8.
51. Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, DeVore AD, Johnson KW, Fonarow GC, et al. Transient and persistent worsening renal function during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J.* 2014;168(6):891-900.
52. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(7):541-7.
53. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WC, Gheorghiane M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):847-54.
54. Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, Muzzarelli S, Ammann P, Fehr T, et al. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J.* 2012;163(3):407-14.
55. Abo-Salem E, Sherif K, Dunlap S, Prabhakar S. Potential aetiologies and prognostic implications of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Acta Cardiol.* 2014;69(6):657-63.
56. Ueda T, Kawakami R, Sugawara Y, Okada S, Nishida T, Onoue K, et al. Worsening of renal function during 1 year after hospital discharge is a strong and independent predictor of all-cause mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001174.
57. Villacorta H, Saenz-Tello BF, Santos EB, Steffen R, Wiefels C, Lima LC, et al. Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure with reduced versus normal ejection fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(3):378-84.
58. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(48):3413-6.
59. Damman K, Valente MAE, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, O'Connor CM, Metra M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and predicting clinically relevant worsening renal function in acute heart failure. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):pii:E1470.
60. Jentzer JC, Chawla LS A Clinical approach to the acute cardiorenal syndrome. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):685-703.
61. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62.
62. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2109-17.
63. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SC, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail.* 2016;22(10):753-60.
64. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, Voors AA, Butler J, Gheordhiade M. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med.* 2014;127(12):1154-9.
65. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen GG, et al. Worsening renal function in acute heart failure patients undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.
66. Darmon M, Schetz M. What's new in cardiorenal syndrome? *Intensive Care Med.* 2018;44(6):908-10.
67. Opdam HI, Wan L, Bellomo R. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):344-9.



Uso Adequado das Novas Diretrizes de Função Diastólica na Avaliação de Atletas. Nem Sempre é o que Parece Ser

Appropriate Use of Diastolic Function Guideline When Evaluating Athletes: It is not Always what it Seems to Be

Carlos Eduardo Suaide Silva¹ 

Diagnósticos da América SA – Cardiologia,¹ São Paulo, SP - Brasil

A correta avaliação da função diastólica pela ecocardiografia tem sido sempre um grande desafio para os cardiologistas que trabalham com o método. Em parte, pelas mudanças frequentes nas diretrizes decorrentes da grande quantidade de novas informações a respeito de tão complexo assunto, em parte por certa confusão gerada pelas próprias diretrizes, muitas vezes contraditórias ou pouco explicativas.¹ Entretanto, estamos caminhando para um maior entendimento do que ocorre nessa importante fase do ciclo cardíaco. A última diretriz de função diastólica publicada em 2016, apesar de ainda apresentar algumas incoerências e nos deixar com algumas dúvidas em determinadas situações clínicas, veio esclarecer diversos pontos e corrigiu algumas distorções da diretriz anterior.²

Como sempre acontece na medicina, toda vez que temos alguma mudança de paradigma, ou uma nova entidade clínica é descoberta, passamos inicialmente por uma fase de exagero no diagnóstico seguida por uma fase de descrédito para finalmente atingirmos o equilíbrio com a maturidade e o conhecimento adquirido com o tempo. Foi assim com o prolapso da valva mitral, que apresentava incidência de mais de 35% em mulheres jovens no início dos anos 1970 e que hoje sabemos ser de aproximadamente 2,4% sem diferença entre os sexos.³ O mesmo ocorreu com o diagnóstico de não-compactação ventricular e diversas outras entidades clínicas e, porque não dizer, com o diagnóstico de disfunção diastólica. Quantos idosos absolutamente saudáveis não foram diagnosticados com disfunção diastólica leve (grau I) por apresentar apenas inversão da relação E/A no fluxo mitral ao Doppler? Almeida et al.,⁴ verificaram o impacto da utilização da diretriz de 2009 em relação à de 2016 no diagnóstico de disfunção diastólica nessa população (1000 indivíduos com mais de 45 anos) e encontraram apenas 1,4% de disfunção diastólica onde haveria 38,2% usando a diretriz anterior.

Dessa forma, com essa nova diretriz parece que chegamos a esse equilíbrio e com a aplicação correta de seus critérios diminuímos significativamente esse exagero no diagnóstico de disfunção diastólica, principalmente na população idosa.

Palavras-chave

Disfunção Ventricular; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia/métodos; Diretrizes; Esportes; Exercício; Atletas.

Correspondência: Carlos Eduardo Suaide Silva •

Av. Juruá, 434. CEP 06455-010, Barueri, SP – Brasil

E-mail: csuaide@cardiol.br

Artigo recebido em 04/10/2019, revisado em 03/12/2019, aceito em 27/12/2019

Entretanto, talvez ainda deixemos de fazer esse diagnóstico, felizmente em número bem menor de casos, em outras situações clínicas. Particularmente em atletas, a função diastólica precisa ser avaliada com mais atenção.

O exercício é um forte estímulo para a adaptação muscular e há bastante evidências que comprovam que o mesmo é responsável por mudanças na forma e no débito cardíacos.⁵

As adaptações impostas ao coração dependem, evidentemente, do tipo de exercício realizado. Assim, didaticamente falando, atletas que realizam exercícios de resistência (dinâmicos) e que trabalham em altas frequências cardíacas, como os maratonistas ou nadadores, sofrem adaptações diferentes daqueles que fazem exercícios isométricos (estáticos) onde a frequência cardíaca é mais baixa e há predominante aumento da pressão arterial, como ocorre com halterofilistas. Na prática, grande parte dos exercícios são mistos como ocorre com ciclistas e remadores, por exemplo.

No primeiro grupo (maratonistas), onde o débito cardíaco pode chegar a até dez vezes o valor de repouso, o coração precisa se adaptar de diversas maneiras, seja partindo de uma frequência cardíaca basal muito baixa (bradicardia), seja aumentando seu volume sistólico (hipertrofia excêntrica), seja tornando mais efetiva a sua função de bomba extraíndo o máximo de suas funções sistólica e diastólica. A diástole desses atletas precisa ser extremamente eficiente porque em alta frequência cardíaca ela se encurta e o coração tem pouco tempo para se encher. Por isso, assim que a valva mitral se abre o ventrículo esquerdo precisa se encher rapidamente, apresentar um relaxamento extremamente eficaz e “sugar” a maior quantidade de sangue possível para gerar uma sístole efetiva. Isso explica a ampla onda E do fluxo mitral ao Doppler seguida de uma pequena onda A (pois sobra pouco sangue para entrar no ventrículo na telediástole) gerando um padrão de fluxo semelhante em morfologia ao padrão restritivo, mas que reflete, na realidade, uma diástole supranormal⁶ (Figura 1).

No segundo grupo (halterofilistas) onde o coração é submetido a altas pressões, sem grande aumento da frequência cardíaca, observamos um predomínio aumento da espessura miocárdica, sem dilatação (hipertrofia concêntrica, rigidez aumentada e tempo de relaxamento prolongado levando ao aumento do tempo de desaceleração da onda E e invertendo a relação E/A do fluxo mitral) .

Essas situações são extremas e os exemplos didáticos, mas na realidade, a avaliação da função diastólica em atletas é muitas vezes bem mais complexa do que isso. Vamos mostrar através de dois exemplos clínicos como a utilização racional das novas diretrizes associada às técnicas avançadas

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190689>

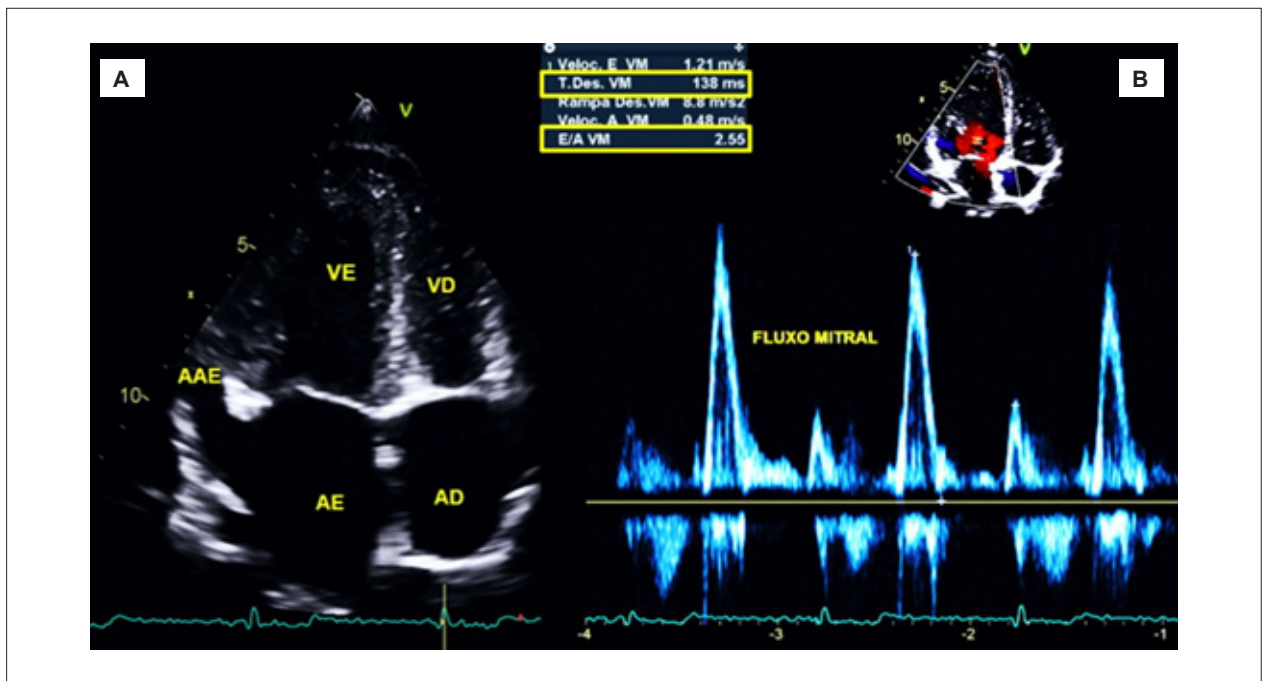


Figura 1 – À esquerda corte apical de 4 câmaras ao eco bidimensional. À direita padrão do fluxo mitral ao Doppler em atleta jovem. AAE = apêndice atrial esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; E/A VM: relação E/A da valva mitral; T.Des. VM: tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

de ecocardiografia e à história clínica dos pacientes podem chegar a um diagnóstico correto e mais refinado da função diastólica nessa população.

Exemplo 1: masculino, 16 anos, jogador de futebol (o mesmo paciente da Figura 1). Analisando somente o padrão de fluxo mitral desse atleta temos uma relação E/A de 2,25 e um tempo de desaceleração da onda E (TDE) de 138ms, o que caracterizaria um padrão de fluxo mitral do tipo restritivo, não compatível com a clínica de um jovem esportista. Prosseguindo a investigação, observamos ao Doppler tecidual o valor da onda e' septal de 0,17m/s e da onda e' lateral de 0,18m/s. A relação E/e' foi de 7,01 a velocidade do refluxo tricúspide de 1,33m/s e o volume indexado do átrio esquerdo de 27,9ml/m² (Figura 2). Todas as medidas dentro da normalidade, configurando então um padrão de fluxo mitral do tipo supranormal, frequentemente encontrado em jovens e atletas.

Exemplo 2: masculino, 48 anos, fisiculturista e corredor. O estudo inicial com ecocardiograma tridimensional não apresentou alteração anatômica significativa. Na avaliação da função diastólica observou-se relação E/A de 1,12, velocidades de e' septal e lateral estimadas em 0,05m/s e 0,07m/s, respectivamente, relação E/e' de 10,3, volume indexado do átrio esquerdo de 17,9ml/m² e velocidade do refluxo tricúspide de 2m/s (Figura 3). Avaliando a função diastólica desse paciente segundo as diretrizes de 2016, dos quatro critérios maiores, apenas um encontra-se fora da normalidade (velocidades do anel mitral ao Doppler tecidual), o que classificaria a função diastólica como normal.

Entretanto, chama à atenção os valores alterados das velocidades do anel mitral em um atleta assintomático.

Aprofundando a anamnese, o paciente relatou que fazia uso constante de esteroides anabolizantes (propionato de testosterona 30mg, fempropionato de testosterona 60mg, isocaproato de testosterona 60mg, decanoato de testosterona 100mg - Durateston®). Realizando então o estudo da deformação miocárdica pela técnica do *speckle tracking* verificou-se diminuição do *strain* longitudinal global (-15,4%) como mostra a figura 4. Essa informação modifica totalmente a análise da função diastólica nesse paciente. O fato de ter disfunção sistólica documentada pelo *speckle tracking* direciona a investigação para o segundo algoritmo das diretrizes de 2016 (Pacientes com FE diminuída e pacientes com doença miocárdica e FE normal, após considerar dados clínicos e ecocardiográficos). Um valor do *strain* tão baixo nos leva a pensar em algum grau de disfunção miocárdica em decorrência do uso de esteroides, comprometendo as funções sistólica e diastólica. Segundo as novas diretrizes, não devemos ter disfunção sistólica sem, ao menos, um grau de disfunção diastólica presente pela intrincada relação entre elas. Esse não é um conceito novo. Já em 2008, Lester et al.,⁷ ressaltavam que, “pelo o fato dos parâmetros ecocardiográficos que avaliam a função diastólica serem derivados do Doppler, e os que avaliam a função sistólica serem derivados do estudo bidimensional podemos criar a ilusão de que é possível ter disfunção diastólica isolada”. Portanto, de acordo com as diretrizes de 2016, ao invés de função diastólica normal, diagnosticamos a presença de disfunção diastólica leve nesse atleta.

A população de atletas competitivos e pessoas altamente ativas está em franco crescimento.⁸ Relatos recentes extrapolam as causas de remodelamento cardíaco induzido pelo exercício para além da estrutura ventricular passando

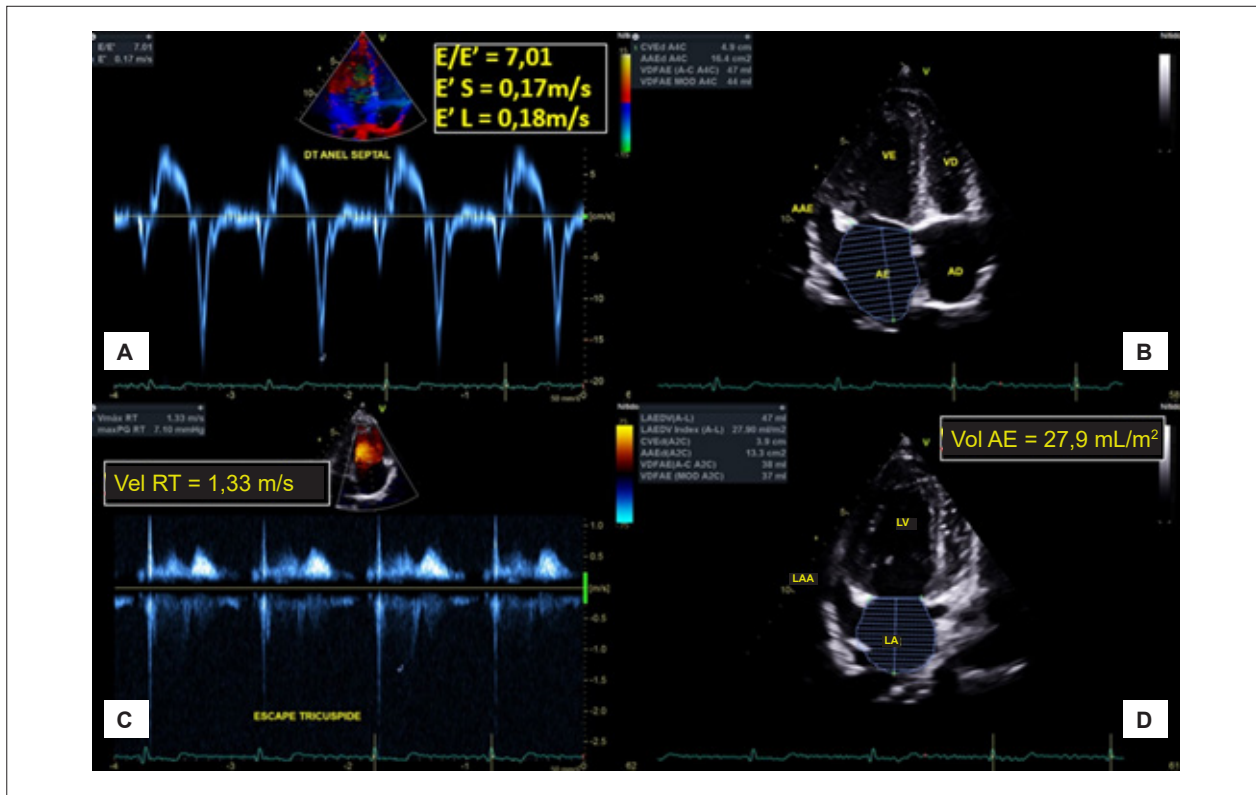


Figura 2 – Doppler tecidual do anel mitral (superior, esquerda); corte apical de 4 câmaras ao eco bidimensional (superior direita); curva do Doppler contínuo do refluxo tricúspide (inferior esquerda); corte apical de 2 câmaras ao eco bidimensional (inferior direita). AAE: apêndice atrial esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; E'L: velocidade da onda e' lateral; E'S: velocidade da onda e' septal; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Vol AE: volume indexado do átrio esquerdo.

a incluir alterações da função diastólica,⁹ da morfologia do ventrículo direito⁸ e estrutura do átrio esquerdo.¹⁰⁻¹²

Todas as formas de exercício físico vigoroso, seja em atletas profissionais ou pessoas altamente ativas, envolvem alguma combinação de exercício estático e dinâmico. Os termos estático e dinâmico se referem ao padrão de atividade muscular esquelética e suas consequências no sistema cardiovascular. A atividade estática é caracterizada por contrações curtas e vigorosas de determinados grupos musculares. Durante eventos de atividade estática pura (ou predominante), como ocorre no levantamento ou arremesso de peso, observa-se aumento agudo na resistência vascular e na pressão arterial. O principal papel do sistema cardiovascular nesses atletas é conseguir manter o débito cardíaco frente ao súbito e exagerado aumento da pós-carga. Em contraste, os exercícios dinâmicos (de “endurance”) são caracterizados por contrações e relaxamentos repetitivos, geralmente rítmicos, de grandes grupos musculares o que requer aumento no metabolismo oxidativo. A intensidade da atividade dinâmica pode ser quantificada pelo consumo de oxigênio (VO_2). A resposta primária do sistema cardiovascular ao exercício dinâmico é aumentar o débito cardíaco para assegurar a chegada de nutrientes ao leito muscular em atividade. O aumento do débito é conseguido pelo aumento do volume sistólico e da frequência cardíaca e da diminuição da resistência vascular periférica.

A função diastólica nessa população de atletas profissionais ou pessoas altamente ativas deve ser normal ou aumentada e qualquer evidência de disfunção diastólica deve nos levar a pensar em patologia.¹³ Dados de uma grande meta-análise sugerem que o exercício físico promove um aumento da função diastólica em atletas por uma combinação de relaxamento proto-diastólico mais efetivo e aumento da complacência ventricular.¹⁴ O tipo de atividade física também está relacionado às alterações observadas na função diastólica de atletas. O exercício dinâmico leva a um relaxamento ventricular mais efetivo, além da dilatação biventricular, enquanto o exercício estático pode estar relacionado a um certo grau de comprometimento da função diastólica,¹⁵ geralmente acompanhado de aumento da espessura miocárdica e de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo.

Por isso, é fundamental que na avaliação da função ventricular dos atletas, profissionais, amadores ou “de finais de semana”, utilizemos todas as ferramentas disponíveis no arsenal da ecocardiografia. Sempre que possível a fração de ejeção deve ser avaliada pela ecocardiografia tridimensional e a análise criteriosa da deformação miocárdica (*strain*) deve sempre ser realizada pela técnica do *speckle tracking*, assim como avaliação cuidadosa da função diastólica seguindo as últimas diretrizes. O *strain* é capaz de detectar alterações incipientes da função sistólica muito antes que ocorra qualquer alteração da contratilidade ao estudo bidimensional ou diminuição da fração de ejeção.



Figura 3 – Curva do fluxo mitral ao Doppler pulsátil (superior esquerda); curva do Doppler tecidual do anel mitral lateral (superior direita). E/A VM: relação E/A da valva mitral; LAEDVindex(A-L): volume indexado do átrio esquerdo.

A avaliação de rotina da deformação miocárdica permite a detecção de algum comprometimento miocárdico subjacente nessa população. Além disso, uma análise detalhada da função diastólica deve ser realizada seguindo as últimas diretrizes.

É muito frequente observarmos atletas fazendo uso de fórmulas e esteroides anabolizantes sem qualquer indicação ou acompanhamento médico e um exame ecocardiográfico completo pode detectar precocemente a deterioração da função ventricular, sistólica ou diastólica, e permitir um tratamento adequado evitando maiores danos ao miocárdio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva CES

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

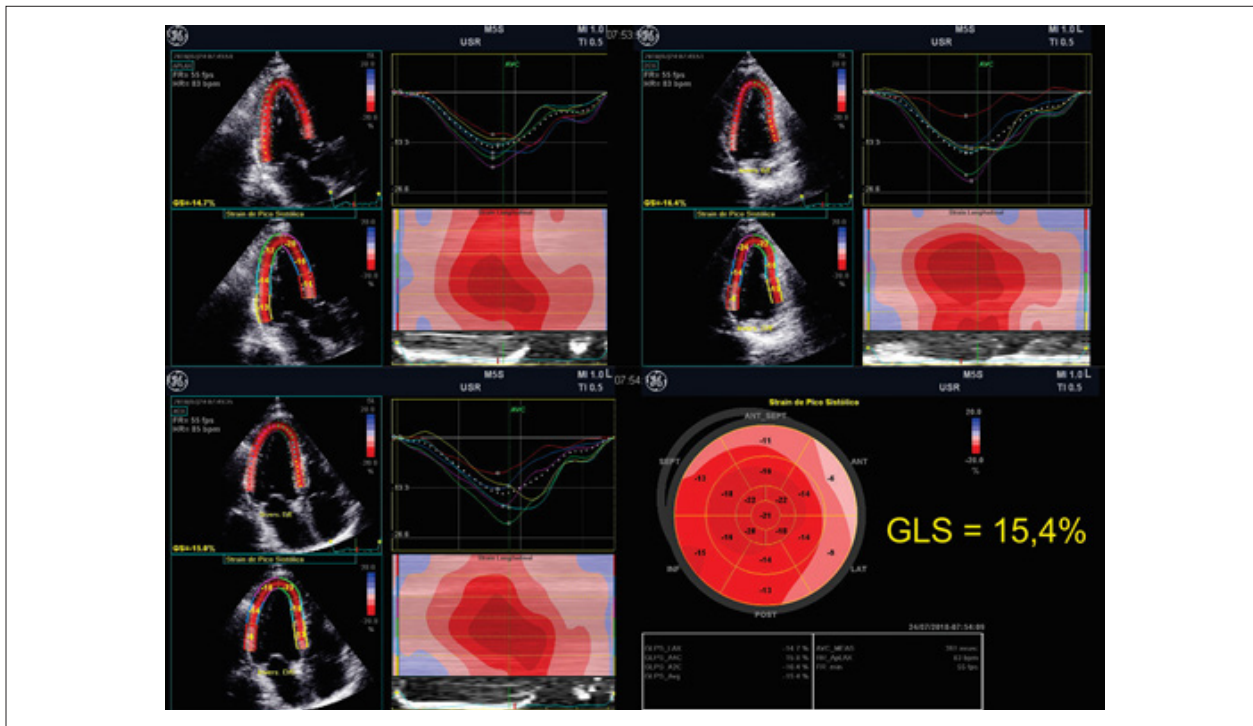


Figura 4 – Quantificação da deformação miocárdica pela técnica do speckle tracking. GLS: strain longitudinal global.

Referências

1. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
2. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
3. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341(1):1-7.
4. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):380-6.
5. Krip B, Gledhill N, Jamnik V, Warburton D. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(11):1469-76.
6. Giannaki CD, Oxborough D, George K. Diastolic Doppler flow and tissue Doppler velocities during, and in recovery from, low-intensity supine exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):896-902.
7. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):679-89.
8. Baggish AL, Battle RW, Beckerman JG, Bove AA, Lampert RJ, Levine BD, et al. Sports cardiology: core curriculum for providing cardiovascular care to competitive athletes and highly active people. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1902-18.
9. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, Scarafilo R, Salerno G, Gravino R, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(12):1281-8.
10. D'Andrea A, Riegler L, Golia E, Cocchia R, Scarafilo R, Salerno G, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):48-57.
11. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):117-24.
12. Iskandar A, Mujtaba MT, Thompson PD. Left atrium size in elite athletes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(7):753-62.
13. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddell AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol.* 2001;88(1):53-8.
14. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000;101(3):336-44.
15. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, Elinoff JM, Tournoux F, Boland A, et al. Training-specific changes in cardiac athletes. *J Appl Physiol.* 2008;104(4):1121-8.



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

Lesão Miocárdica na COVID-19: Um Desafio para o Cardiologista Clínico

Myocardial Injury in COVID-19: a Challenge for Clinical Cardiologists

Roberto Cintra de Azevedo Aragão,^{1,2} Mariana Carvalho Alves,² Hellen Dutra Passos,² Luiz Flavio Galvão Gonçalves,^{1,2} Leonardo Baumworcel,² José Augusto Soares Barreto-Filho^{1,2}

Universidade Federal de Sergipe,¹ São Cristóvão, SE - Brasil

Hospital São Lucas Rede São Luiz D'or - Centro de Ensino e Pesquisa,² Aracaju, SE - Brasil

Paciente masculino, 39 anos, sem comorbidades prévias, deu entrada no serviço de urgência com queixa de dor torácica de forte intensidade, associada a náuseas, sudorese e leve desconforto respiratório. A dor era de característica opressiva e irradiava para ambos os ombros. Relatava que há 2 dias iniciou quadro de astenia, inapetência e febre (38,9 °C), evoluindo com lesões de pele eritematosas polimórficas no dorso, há 1 dia da admissão.

Exame físico revelou o seguinte: PA = 140/100 mmHg, FC = 90 bpm, afebril, SpO₂ = 98% em ar ambiente, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros, pulmões limpos, com boa perfusão periférica e sem edema.

Eletrocardiograma evidenciou ritmo sinusal e supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais de V2 a V6 (Figura 1).

Exames laboratoriais demonstraram o seguinte: troponina I = 25,20 ng/mL (valor normal [VN]: até 0,034 ng/ml), peptídeo natriurético cerebral = 1.460 pg/mL (VN: até 125 pg/ml), d-dímero = 104 ng/ml (VN: até 400 ng/ml), hemoglobina = 14,3 g/dl, leucócitos = 7.020 mm³ (78,1% neutrófilos e 9,7% linfócitos), plaquetas 145.000 e creatinina 0,6 mg/dl. As sorologias para HIV e citomegalovírus foram negativas, assim como a pesquisa do antígeno NS1.

O paciente recebeu dupla anti-agregação plaquetária com ácido acetilsalicílico 200 mg e ticagrelor 180 mg, sendo encaminhado para o serviço de hemodinâmica, onde foi submetido à cineangiocoronariografia que demonstrou coronárias com discretas irregularidades parietais difusas, isentas de aterosclerose significativa.

Tomografia computadorizada de tórax evidenciou tênues áreas focais com opacidade em vidro fosco, isoladas na periferia do segmento basal posterior do lobo inferior direito (comprometimento < 25%), achado que pode ser visto em casos de pneumonia viral, porém não específico.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Dor torácica; Lesão Cardíaca; Miocardite; Coronavírus; COVID-19; Pandemia.

Correspondência: Roberto Cintra de Azevedo Aragão •

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Medicina - Av. Marechal Rondon, s/n. CEP 49100-000, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, SE - Brasil

E-mail: robertocaa@hotmail.com

Artigo recebido em 06/05/2020, revisado em 16/05/2020, aceito em 21/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200434>

Ecocardiograma evidenciou hipocinesia do segmento médio da parede ântero-septal, com fração de ejeção preservada (62%) e mínimo derrame pericárdico difuso. As câmaras cardíacas estavam dentro dos limites da normalidade.

No terceiro dia após início dos sintomas, foi coletado swab oral e nasal para pesquisa de PCR-RT para COVID-19, que resultou positivo.

Para elucidação diagnóstica do caso, optou-se por realizar ressonância magnética do coração que mostrou realce tardio meso-epicárdico envolvendo paredes inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral, associado a hipersinal em T2, com discreta extensão para pericárdio adjacente, compatível com miopericardite aguda (Figura 2).

O paciente foi internado inicialmente na unidade de terapia intensiva. Evoluiu em bom estado geral, assintomático e recebeu alta hospitalar no oitavo dia, em uso de betabloqueador e inibidor do receptor da angiotensina AT1.

Diante da pandemia pelo novo coronavírus, já é possível evidenciar a correlação entre a COVID-19 e as complicações cardiovasculares desta doença.^{1,2} Nesse contexto, o acometimento cardiovascular como condição de alta morbimortalidade vem se mostrando com grande variabilidade de apresentações, sobrepondo-se às manifestações da COVID-19,³⁻⁵ sendo então necessária a avaliação cardiológica inicial e regular no seguimento dos pacientes infectados, a fim de minimizar desfechos desfavoráveis.

No caso em questão, foi observado que um paciente jovem, sem fatores de risco, também pode ser alvo de complicações cardíacas no curso da infecção pelo novo coronavírus. Ainda serão necessários maiores estudos para que haja melhor elucidação dos fatores preditores e desfechos deste acometimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Aragão RCA, Alves MC, Passos HD; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Aragão RCA, Barreto-Filho JAS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Aragão RCA, Gonçalves LFG, Baumworcel L, Barreto-Filho JAS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

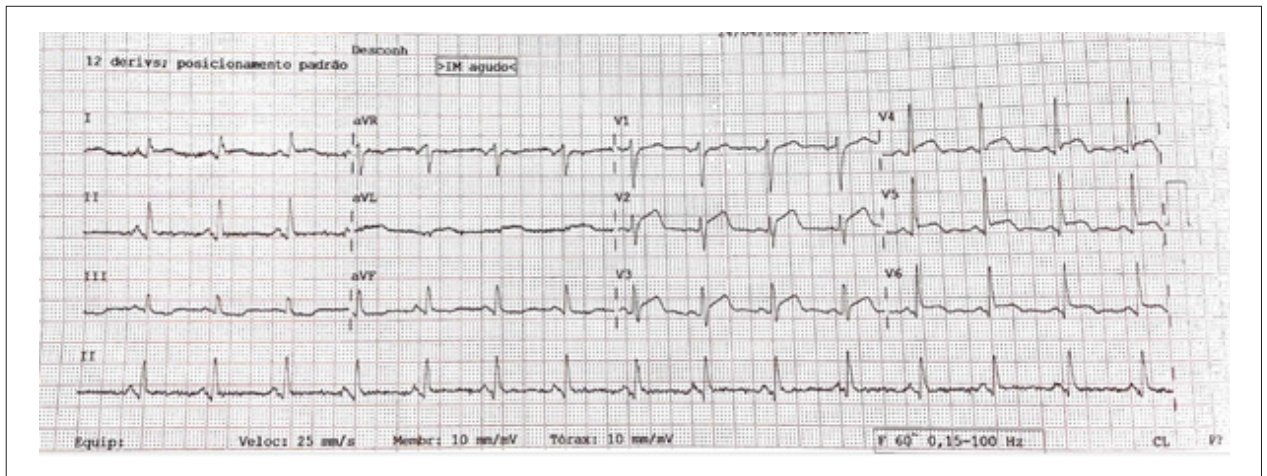


Figura 1 – Eletrocardiograma com presença de supradesnivelamento do segmento ST, de V2 a V6.

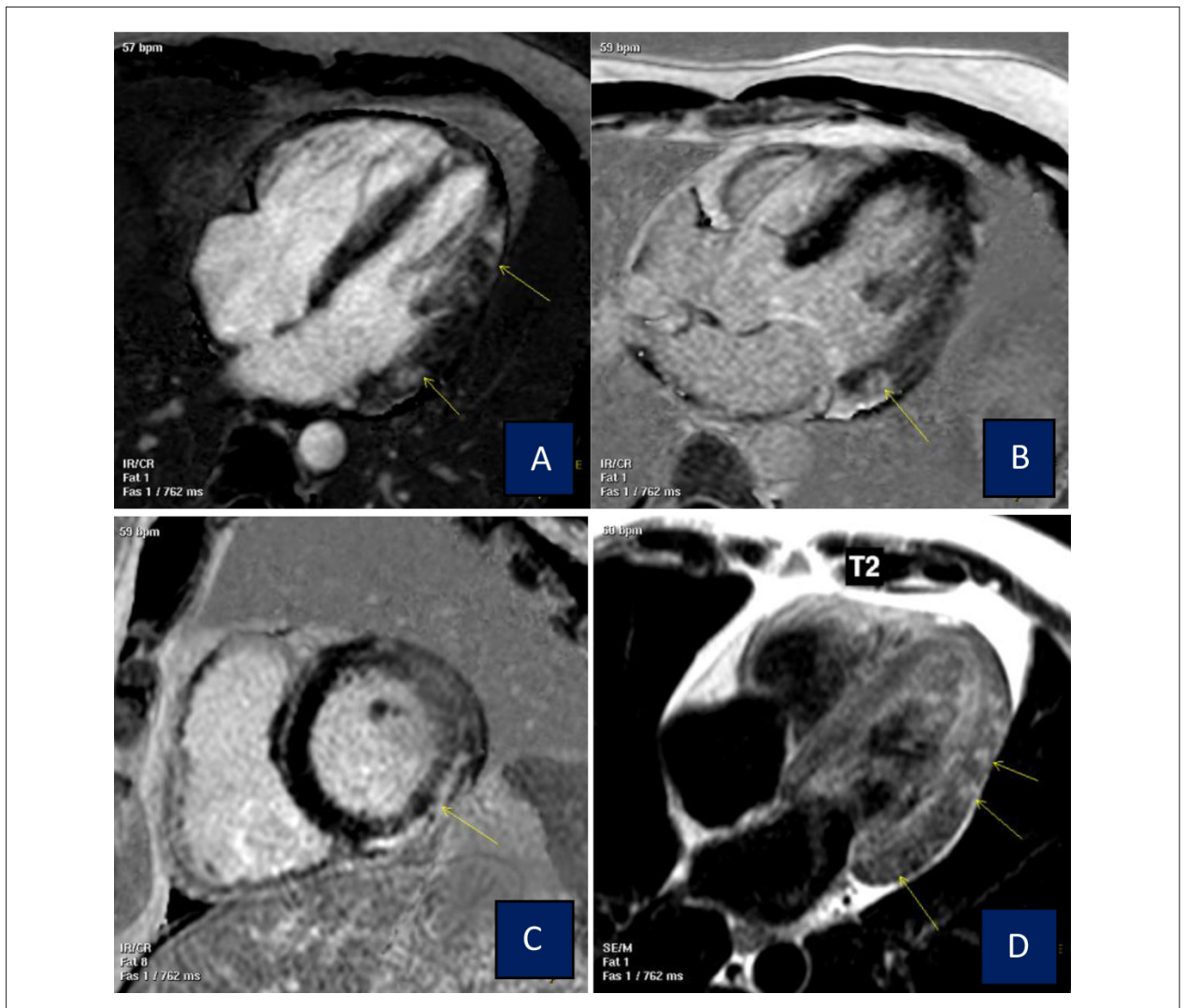


Figura 2 – Sequências pós-contraste (A, B e C), demonstrando realce tardio meso-epicárdico, envolvendo as paredes inferior, infero-lateral e ântero-lateral, com discreta extensão para pericárdio adjacente e hipersinal associado nas sequências black-blood, com ponderação em T2 (D)

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Tian-Yuan Xiong, Simon Redwood, Bernard Prendergast, and Mao Chen. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020; 0:1-3. Ahead of print.
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 18; pii: S0735-1097(20)34637-4.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
4. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27;e201017. ahead of print..
5. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105. ahead of print.



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

Infecção pelo SARS-Cov-2 e Tromboembolismo Pulmonar – Comportamento Pró - Trombótico da COVID-19

SARS-Cov-2 Infection and Pulmonary Thromboembolism – The Prothrombotic State in COVID-19

Hellen Dutra Passos,¹ Mariana Carvalho Alves,¹ Leonardo Baumworcel,¹ João Paulo Cerqueira Vieira,¹ Juliane Dantas Seabra Garcez,^{1,2} Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2,3,4}

Clínica e Hospital São Lucas/Rede D'Or,¹ São Luiz, Aracaju, SE - Brasil

Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe,² São Cristóvão, Sergipe, Brasil

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe,³ São Cristóvão, SE - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe,⁴ São Cristóvão, Sergipe, Brasil

Introdução

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus, o qual foi batizado pela OMS de “SARS-CoV-2” (sigla em inglês para Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) espalhou-se pelo planeta com uma velocidade surpreendente.¹ No Brasil, o seu risco de alastramento (R_0) tem sido de aproximadamente 3,0, o que explica a sua rápida disseminação por todos os Estados da União.²

Portadores de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e os imunodeprimidos têm maior probabilidade de desfechos adversos.³

Uma incidência relativamente alta de doença trombótica e tromboembólica tem sido observada em portadores de COVID-19, provavelmente decorrente de efeitos diretos do SARS-CoV-2 ou por mecanismos indiretos da própria infecção. Ainda, interações medicamentosas entre terapias contra COVID-19 e agentes antiplaquetários ou anticoagulantes, e a interrupção inadvertida de drogas anticoagulantes podem, também, contribuir para o estado pró-trombótico encontrado nesta doença.⁴

Objetivos

Descrição de caso de paciente diagnosticado com infecção pelo SARS-CoV-2 evoluindo com tromboembolismo pulmonar sem evidência de trombose periférica.

Métodos

As informações contidas neste relato clínico foram obtidas mediante revisão de prontuário eletrônico, registro de exames complementares e revisão de literatura.

Palavras-chave

Coronavírus; COVID-19; Embolia Pulmonar; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Anticoagulantes; Diagnóstico por Imagem.

Correspondência: Antônio Carlos Sobral Sousa •

Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital São Lucas/Rede D'Or - São Luiz, Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, Sala 208. CEP 49010-410, Aracaju, SE - Brasil

E-mail: accsosa@terra.com.br

Artigo recebido em 04/05/2020, revisado em 06/05/2020, aceito em 14/05/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200427>

Relato de Caso

Paciente I.M.S., do sexo masculino, de 66 anos, procurou o setor de urgência de um hospital geral em Aracaju – SE, Brasil, em 28/03/2020, com quadro de congestão nasal, tosse seca, astenia, náusea e febre (chegando a 40° C), iniciados há oito dias, que havia se intensificado nas últimas 48 horas. Referiu ter realizado implantes dentários na cidade do Rio de Janeiro no início de março e retornado a Aracaju dia 18/03/2020. Nega comorbidades significativas, alergias ou uso regular de medicamentos. Cirurgia prévia de osteossíntese de úmero esquerdo há 16 anos, ex-tabagista (cessou há > 10 anos), é praticante regular, de atividade física. Ao exame físico, chamava a atenção apenas a presença de roncospirais difusos e sibilos inspiratórios na ausculta pulmonar. Encontrava-se eufórico, acianótico e estável do ponto de vista hemodinâmico. Foi, então, aventada a hipótese de COVID-19 e solicitados: 1) exames laboratoriais de rotina, evidenciando-se apenas proteína C reativa discretamente elevada, com demais parâmetros dentro da normalidade (incluindo marcadores de lesão miocárdica); 2) RT-PCR por swab orofaríngeo; e 3) realizada tomografia do tórax (Figura 1) que evidenciou áreas com atenuação em vidro fosco, predominando em periferia e sendo mais evidente em segmentos inferiores, acometendo menos que 50% do parênquima pulmonar. O eletrocardiograma (ECG) foi considerado dentro dos parâmetros de normalidade, com ritmo sinusal e frequência cardíaca de 65bpm.

Por se tratar de idoso com acometimento pulmonar, o paciente foi internado em isolamento, na Unidade de Terapia Intensiva, com o diagnóstico de pneumonia viral, provavelmente por SARS-CoV-2.

Foi iniciada terapia com Oseltamivir 150mg/dia, Azitromicina 500mg/dia e Ceftriaxona 2g/dia e associado profilaxia para trombose venosa com enoxaparina 40mg/dia. Após 24h de internação, o paciente evoluiu com piora progressiva do padrão respiratório, culminando em insuficiência respiratória aguda, sendo necessária a intubação orotraqueal no segundo dia de hospitalização. Apresentou, também, quadro clínico de choque, recorrendo ao uso de droga vasoativa.

Diante da piora hemodinâmica e com o resultado da RT-PCR negativo para SARS-CoV-2, foi solicitado um ecocardiograma transtorácico (ETE) para afastar endocardite infecciosa. O ETE, realizado dia 02/04/2020, revelou: a) aumento do ventrículo esquerdo, o qual apresentava hipocinesia difusa

Relato de Caso

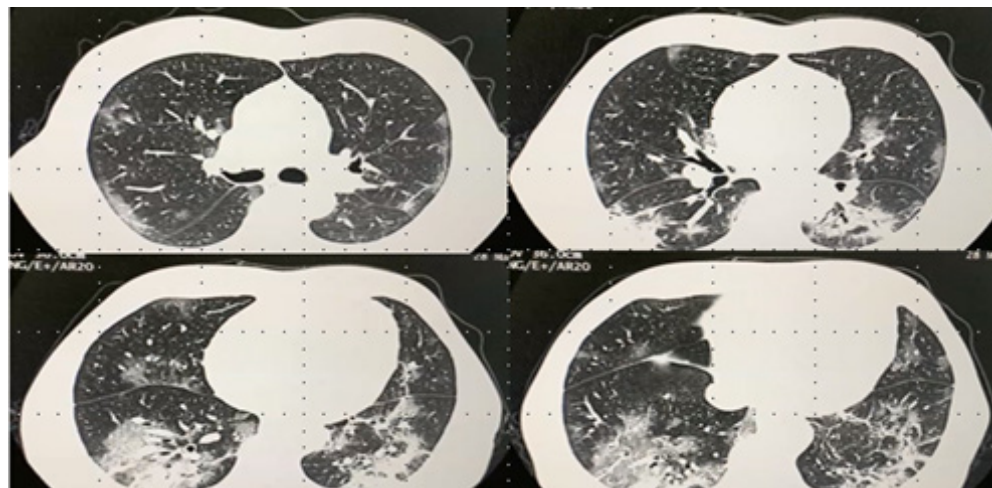


Figura 1 – Tomografia de tórax sem contraste da admissão hospitalar: áreas com atenuação em vidro fosco, predominando em periferia, sendo mais evidente em segmentos inferiores, acometendo menos que 50% do parênquima pulmonar.

predominantemente da parede ântero-apical e septo apical, disfunção diastólica grau 1 e disfunção sistólica global de grau moderada, com fração de ejeção de 41%; b) aumento de câmaras direitas, com hipocinesia difusa do ventrículo direito, e disfunção sistólica global de grau moderado pela análise subjetiva; c) hipertensão pulmonar de grau leve a moderado (pressão sistólica em artéria pulmonar, estimada em 48 mmHg); d) alterações degenerativas das valvas aórtica e mitral; e) ausência de vegetações e/ou trombos. Foi então levantada a hipótese de miopericardite, todavia, o ECG e os marcadores de lesão miocárdica eram normais. A ressonância magnética do coração, de grande valia nestas circunstâncias, foi postergada em decorrência do quadro infeccioso vigente.

Posteriormente, constatou-se elevação exponencial do dímero-D plasmático e da proteína C reativa, enquanto os níveis de troponinas e do NT-pró-BNP permaneciam dentro das faixas normais, conforme pode ser apreciado na Tabela 1. Vale ressaltar que o resultado negativo do RT-PCR pode ser explicado, em parte, porque a amostra para o teste foi colhida no nono dia do início dos sintomas, quando, sabidamente, a eliminação viral está em queda. Tendo em vista, forte suspeita de COVID-19, foi mantido o esquema de antibiótico e solicitado teste sorológico, cujo resultado foi positivo para a doença (IgG - / IgM + SARS-Cov-2).

Diante das alterações ecocardiográficas e da significativa elevação do dímero-D (5000 ug), foi solicitado um duplex scan de membros inferiores, sendo o resultado negativo para trombose venosa. Foi então realizado angiotomografia do tórax (Figura 2), a qual revelou falha de enchimento da porção distal da artéria pulmonar direita com extensão para os ramos segmentares do lobo superior direito compatível com tromboembolismo pulmonar. Diante desta confirmação, foi instituída anticoagulação com enoxaparina 120 mg/dia e, após 72 h, o esquema foi substituído por rivaroxabana 30 mg/dia, em decorrência da melhora hemodinâmica e programação do desmame da ventilação mecânica.

O paciente evoluiu com melhora progressiva a partir do oitavo dia de internação, coincidindo com a queda dos níveis de dímero-D, conforme visto no Gráfico 1, sendo extubado no décimo dia de internação. Recebeu alta quatro dias após, em uso de rivaroxabana 30mg/dia por mais 17 dias e, concluídos 21 dias, 20mg/dia por três a seis meses, a ser definido após reavaliação ambulatorial.

Discussão

As complicações cardiovasculares têm sido apresentadas de forma expressiva e variável na vigência da infecção pelo novo coronavírus.⁵ Na apresentação mais grave da COVID-19, observam-se altos níveis de dímero-D, que tem sido associado a aumento da mortalidade.⁵ Estudos sugerem que a resposta inflamatória sistêmica exacerbada juntamente com hipóxia possam causar disfunção endotelial e aumento da atividade

Tabela 1 – Evolução dos marcadores durante o período de internação

Tempo de Internação	D-dímero (ug)	Troponina (ug/ml)	NT - ProBNP (ug/ml)
1º dia	288	<0,012	-
2º dia	449	<0,012	
3º dia	1220	<0,012	
4º dia	2310		
5º dia	2240		
6º dia	5000		
7º dia	5000	<0,012	111
8º dia	4030		104
13º dia	2210		
17º dia	1590		416

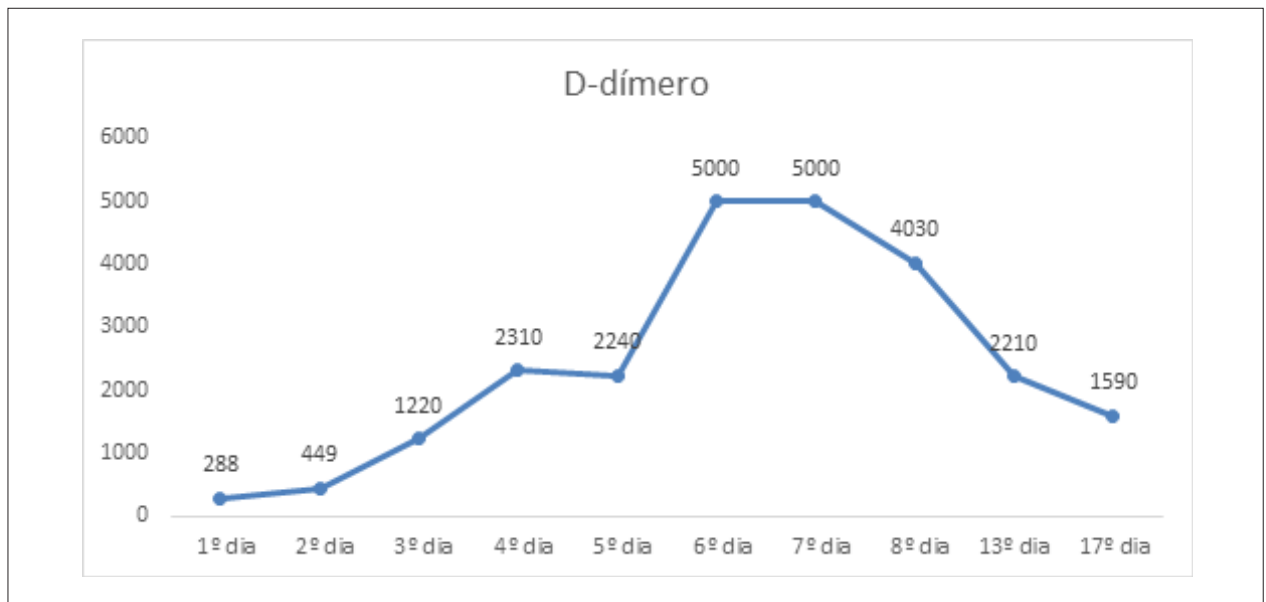


Gráfico 1 – Curva de evolução do D-dímero durante a internação.

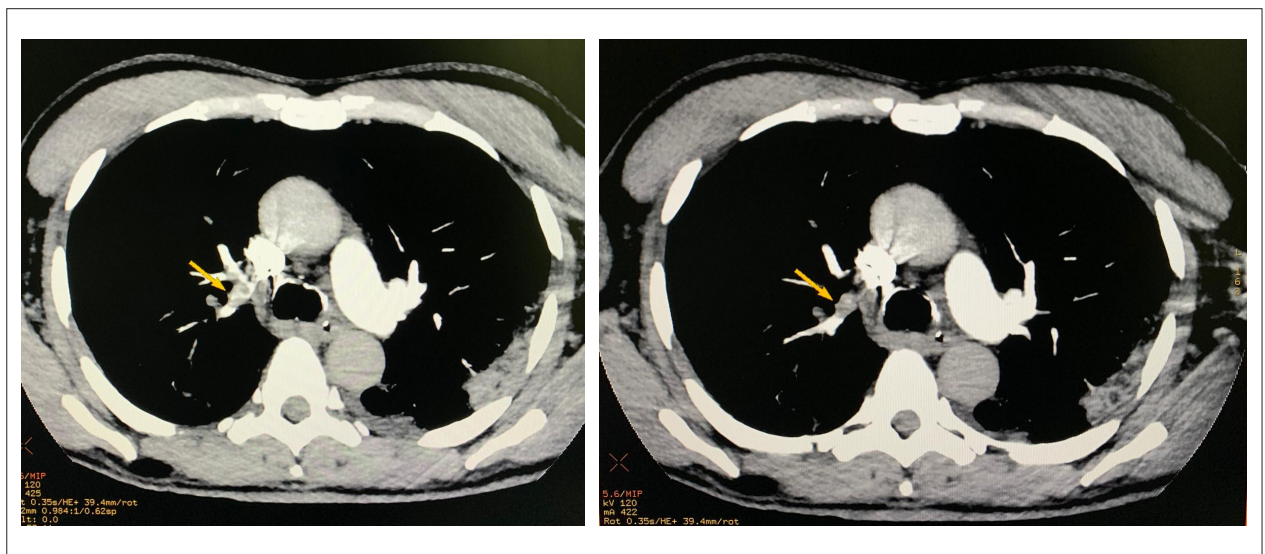


Figura 2 – Angiotomografia de tórax – Seta amarela: identifica falha de enchimento na porção distal da artéria pulmonar com extensão aos ramos segmentares do lobo superior direito, compatível com tromboembolismo pulmonar.

pró-coagulante, contribuindo para a formação de trombos. Esse estado pró-trombótico associado à infecção sistêmica é comumente chamado de coagulopatia induzida pela sepse.⁶⁻⁹

Todavia, vale ressaltar que os dados disponíveis sobre risco trombótico são bastante limitados, sendo a maior parte dos eventos descritos em estudos baseados em séries de casos da China, Holanda e França.¹⁰ No entanto, a maioria dos especialistas concorda que o sinal para aumento do risco trombótico é suficiente para recomendar a profilaxia farmacológica do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19. Tem sido recomendado, ainda,

considerar anticoagulação no cenário de pacientes críticos em terapia intensiva, mesmo sem evidência clínica ou de imagem de trombose, levando em consideração risco de sangramento e possível benefício na interrupção da cascata pró-trombótica, segundo opinião de especialistas e série de casos, necessitando-se de estudos prospectivos para sua confirmação.^{9,10}

A elevação do D-dímero nas formas graves da COVID-19 e a sobreposição de sintomas respiratórios da doença de base às do tromboembolismo pulmonar dificultam o diagnóstico deste último de maneira precoce. Especial atenção deve ser dada a alterações como: hipoxemia refratária, alterações

Relato de Caso

eletrocardiográficas, surgimento de taquicardia sinusal não explicada pelo quadro clínico atual e disfunção de ventrículo direito para o diagnóstico de trombose pulmonar e início da terapia anticoagulante adequada.

Conclusão

A infecção pelo SARS-Cov-2 se apresenta com um fenótipo variável, sendo frequentes os relatos de complicações cardiovasculares e a presença de um estado pró-trombótico, por mecanismos ainda não totalmente elucidados. Deve-se, portanto, ficar atento para a sobreposição das manifestações respiratórias da COVID-19, com a eventual ocorrência de embolia pulmonar, mesmo na ausência de trombose venosa profunda demonstrada. Ainda são necessários estudos para elucidação do(s) mecanismo(s) fisiopatológico(s) das afecções tromboembólicas na COVID-19.

Agradecimentos

Aos profissionais de saúde engajados na defesa da vida, na luta contra o coronavírus. Paraphrasing Winston Churchill, “ao final desta guerra, nunca tantos deveram tanto a tão poucos.”

Referências

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 2020. Mar 26;382(13):1268-9.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13): 1119-207.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 19 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center of Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
4. Cui S, Chen S, Li X, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830. [Epub ahead of print]
5. Madjid M, Sfavi-Maeni P, Solomon SD, Vanderny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020. Mar 27. Doi:10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print]
6. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e017046.
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27;e201017 ahead of print
8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25;e200950.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 15;S0735-1097(20)35008-7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
10. Features- Thrombosis and COVID-19 ;FAQs for Current Practice. *Cardiology Magazine* 2020; Apr 22. [Cited im 2020 May 10]. Available from: acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosis-and-coronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-current-practice

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Passos HD, Sousa ACS; Obtenção de dados: Passos HD; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Passos HD, Alves MC, Baumworcel L, Vieira JPC, Garcez JDS, Sousa ACS.

Potencial Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

O consentimento informado foi obtido do participante incluído no estudo.



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

A Existência Prévia de Doenças do Aparelho Circulatório Acelera a Mortalidade por COVID-19?

Does Existence of Prior Circulatory System Diseases Accelerate Mortality Due to COVID-19?

Carlos Dornels Freire de Souza,¹  Thiago Cavalcanti Leal,¹ Lucas Gomes Santos¹

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca,¹ Arapiraca, AL - Brasil

Caro Editor,

Os primeiros casos de doença de coronavírus 2019 (COVID-19) foram identificados na metrópole de Wuhan, capital da província de Hubei, na República Popular da China.¹ Nela, observou-se um surto de pneumonia de rápida progressão e de origem indeterminada associada à exposição comum ao mercado de frutos do mar da cidade.¹ Em 31 de dezembro de 2019, a China notificou o surto à Organização Mundial da Saúde (OMS).¹ Um mês depois, em 30 de Janeiro, a OMS declarou situação de emergência internacional e, em 11 de março, foi declarada pandemia pela doença.²

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo. Em 17 de março, foi registrada a primeira morte no país e, três dias depois (20 de março), o Ministério da Saúde reconheceu a transmissão comunitária em todo território nacional. Em 15 de maio, o Brasil ocupava a sexta posição mundial em casos acumulados, com mais de 200.000 infectados e mais de 13.000 mortes.³

Dentre os aspectos mais relevantes a serem observados no curso da pandemia são os grupos de maior risco, dos quais se destacam os indivíduos com a idade superior a 60 anos e aqueles com comorbidades cardiovasculares como fatores de pior prognóstico e maior letalidade quando infectados pelo novo coronavírus.⁴

Este estudo objetivou analisar a associação entre a existência prévia de doenças do aparelho circulatório e o tempo (em dias) entre o início dos primeiros sintomas e a data do óbito por COVID-19.

Trata-se de um estudo de caso-controle envolvendo dados de 374 óbitos por COVID-19 registrados no estado de Pernambuco. Os dados foram obtidos da página eletrônica de monitoramento da COVID-19 do estado (<https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona.html>), em 07 de maio de 2020. Após a coleta, o banco de dados passou por ajustes das variáveis, que consistiu na avaliação dos sinais/sintomas e comorbidades.

Palavras-chave

Coronavírus; COVID-19; Pandemia; Síndrome Respiratória Aguda Grave/complicações; Comorbidades; Fatores de Risco; Diabetes; Hipertensão; Dispnea.

Correspondência: Carlos Dornels Freire de Souza •

Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca – Medicina – Av. Manoel Severino Barbosa, S/N. CEP 57309-005, Arapiraca, AL – Brasil
E-mail: carlos.freire@arapiraca.ufal.br

Artigo recebido em 17/05/2020, revisado em 21/05/2020, aceito em 21/05/2020

Após a adequação, 197 indivíduos possuíam doença do aparelho circulatório prévia, dos quais 187 apresentavam data do início dos sintomas e data do óbito. Esses indivíduos compuseram o grupo de casos. Para a composição do grupo controle, foram selecionados 187 óbitos que não possuíam comorbidades relatadas. A seleção desses óbitos foi aleatória, obedecendo a data de início dos primeiros sintomas.

No estudo, foram consideradas as seguintes variáveis: comorbidades existentes (nenhuma, uma, duas e três ou mais) e o tempo (em dias) entre a data dos primeiros sintomas e o óbito por COVID-19. Para a análise estatística, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação inicial da normalidade dos dados. Uma vez constatada a violação do pressuposto de distribuição gaussiana, a associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste não paramétrico U de Mann-Whitney. As análises consideraram significância de 5% e foram realizadas com o auxílio do software SPSS versão 24.0 (IBM Corporation). Por utilizar dados de domínio público, nos quais não é possível a identificação dos indivíduos, este estudo dispensou a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

A média e desvio-padrão (média \pm DP) e mediana e intervalo interquartil (mediana – IIQ) de dias entre o início dos primeiros sintomas e a data do óbito de toda a população do estudo ($n = 374$) foram 11,52 ($\pm 7,75$) e 10 (IIQ 10), respectivamente. Do grupo casos, 38 (20,3%) possuíam apenas uma doença do aparelho circulatório; 79 (42,2%) possuíam duas comorbidades/fatores de risco e 70 (37,5%) possuíam três ou mais comorbidades/fatores de risco. Salienta-se que pelo menos uma das comorbidades estava relacionada com o sistema circulatório (Figura 1).

Observou-se diferença significativa entre o número de dias entre o início dos primeiros sintomas e o óbito ao comparar os dois grupos. Os valores observados no grupo controle (média \pm DP = 13,32 \pm 7,2; mediana – IIQ = 11 – 11) foram superiores ao grupo que possuía comorbidades relatadas (média \pm DP = 9,73 \pm 7,8; mediana – IIQ = 7 – 9) (Figura 1).

O presente estudo aponta para uma progressão mais rápida da COVID-19 em quem possui comorbidades cardiovasculares, com uma média de dias do início dos primeiros sintomas ao óbito inferior em quase quatro dias (3,9 dias na média e 4,0 na mediana), quando comparados o grupo que possuía enfermidades cardiovasculares prévias e o grupo controle. Este processo decorre dos efeitos do SARS-CoV-2 no organismo humano, como a ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) encontrada nas superfícies das células cardíacas, renais e pulmonares.⁴

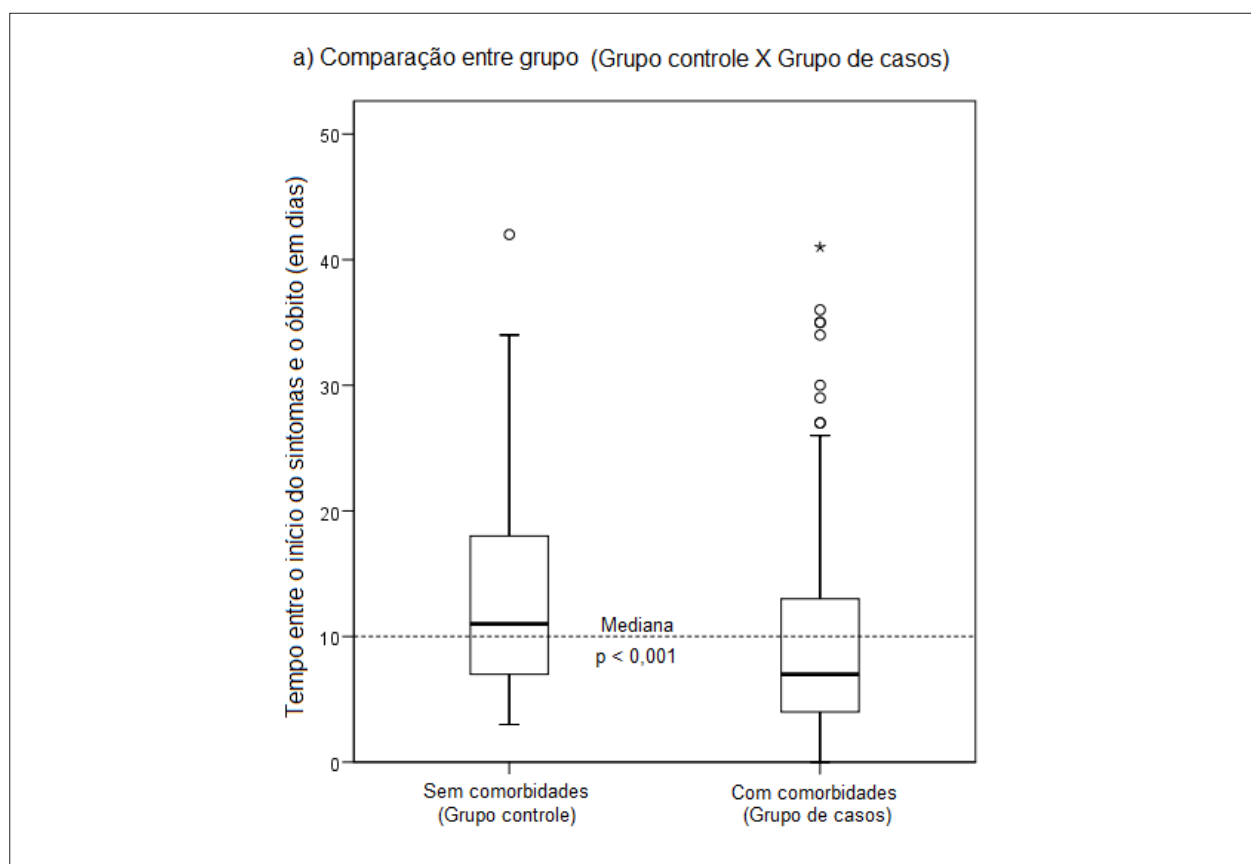


Figura 1 – Comparação entre o número de dias entre o início dos primeiros sintomas e o óbito por COVID-19, segundo presença/ausência de comorbidades. Brasil, 2020.

A exposição das glicoproteínas relacionadas ao novo coronavírus à ECA2 promove a sua internalização junto com o vírus, o que diminui a densidade de ECA2 na membrana^{5,6} e consequentemente o efeito cardioprotetor relacionado à hipertrofia cardíaca, à fibrose miocárdica e à inflamação. Nesse sentido, associa-se a redução de ECA2 à exacerbação das cardiopatias existentes, tais como insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, contribuindo com a mais rápida

progressão e o agravamento do quadro clínico respiratório e cardiovascular dos indivíduos com COVID-19.

Com base nos resultados observados, a presença de comorbidades cardiovasculares acelera a mortalidade por COVID-19. Ademias, outros estudos ainda devem ser realizados a fim de mensurar o impacto de cada doença cardiovascular no risco de mortalidade.

Referências

1. Xinhuanet. The Chinese Center for Disease Control detects a large number of new coronaviruses in the seafood market in southern China in Wuhan [Internet]. [place unknown]: Zhao Yanxin. 2020 Jan 27 [Cited 2020 May 15]. Available from: http://www.xinhuanet.com/2020-01/27/c_1125504355.htm
2. World Health Organization. (WHO). Strengthening health security by implementing the International Health Regulations (2005) [Internet]. [place unknown]; 2020 [Cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) [Internet]. [Acessado em 2020 May 15]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
4. Abassi Z, Assady S, Khoury EE, Heyman SN. Angiotensin-converting enzyme 2: an ally or a Trojan horse? Implications to SARS-CoV-2-related cardiovascular complications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. [Internet]. 2020 Mar 27 [Cited 2020 May 15];318:H1080–H1083. DOI 10.1152/ajpheart.00215.2020. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00215.2020>
5. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus ADME, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol*. [Internet]. 2007 Jan 25 [Cited 2020 May 15];212:1-11. DOI 10.1002/path.2162. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167724/#>
6. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Rev Cardio* [Internet]. 2020 Mar 05 [Cited 2020 May 15];17:259–60. DOI 10.1038/s41569-020-0360-5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>



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

Edição de Abril de 2020, vol. 114 (4), págs. 732-735

Na Comunicação Breve “Ações Transmurais Inotrópicas e Antiarrítmicas da Ranolazina em um Modelo Celular da Síndrome do QT Longo Tipo 3”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190220>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(4):732-735, na página 732: considerar correta a grafia Danilo Roman-Campos para o nome do autor Danilo Roman Campos.

Edição de Maio de 2020, vol. 114 (5), págs. 849-942

No Posicionamento “Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia – 2020”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200406>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114 (5): 849-942, na página 851, no conflito de interesses do Dr. Fernando Souza Nani, no item “Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao posicionamento em questão”, considerar correta a empresa CSL Behring ao invés de Boehringer.

Edição de Março de 2020, vol. 114 (3), pág. 582

No Posicionamento “Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200198>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 114(3): 576-596, na página 582: na figura 1 da versão português, onde é mencionado “hipertensão secundária”, o correto é “Hipertensão arterial pseudorresistente”. Na versão em inglês, onde “anormal” é mencionado, lado direito da figura 1, o correto é “normal”. Na versão em inglês, onde “abnormal” é mencionado, lado direito da figura 1, o correto é “normal”.

Ahead of Print

No artigo original publicado em ahead of print com o título “Avaliação do Tempo de Condução Atrioventricular Dinâmica para Acoplamento ao Intervalo RR em Atletas e Indivíduos Sedentários”, com número de DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190281>, publicado no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, considerar correto o título “Avaliação da Dinâmica do Acoplamento da Condução Atrioventricular à Variação dos Intervalos RR em Atletas e Indivíduos Sedentários”.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200730>



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