

Figuras 3 e 4 da Página 731.

**Editor-chefe**

Carlos Rochitte

**Coeditor Internacional**

João Lima

**Editores**

Gláucia Moraes  
 Alexandre Colafranceschi  
 Ieda Jatene  
 João Cavalcante  
 Marcio Bittencourt  
 Marina Okoshi  
 Maurício Scanavacca  
 Paulo Jardim  
 Pedro Lemos  
 Ricardo Stein  
 Tiago Senra  
 Vitor Guerra

COVID-19 e o Coração

Atividade física & COVID-19

Qualidade, a nova era na cirurgia cardiovascular

Polimorfismo Ser49Gly na insuficiência cardíaca

Lesões de AC e recorrência de FA - uma metanálise

Disfunção ventricular direita e transplante cardíaco

Hidroterapia reduz rigidez arterial em gestantes

Exercício inspiratório na insuficiência cardíaca

Inteligência Artificial em Cardiologia

Tendências de busca por anticoagulantes e AVC



## Sumário - Contents

### Editorial

#### COVID-19 e o Coração

*COVID-19 and the Heart*

Tânia Mara Varejão Strabelli e David Everson Uip

..... página 598

#### Vida Fisicamente Ativa como Medida de Enfrentamento ao COVID-19

*Physically active lifestyle as an approach to confronting COVID-19*

Maycon Junior Ferreira, Maria Cláudia Irigoyen, Fernanda Consolim-Colombo, José Francisco Saraiva, Kátia De Angelis

..... página 601

### Artigo Original - Original Article

#### Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados

*Analysis of >100,000 Cardiovascular Surgeries Performed at the Heart Institute and a New Era of Outcomes*

Omar A.V. Mejia, Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Luiz Fernando Caneo, Elisandra Trevisan Arita, Carlos Manuel de Almeida Brandão, Ricardo Ribeiro Dias, Roberto Costa, Marcelo Biscegli Jatene, Pablo Maria Alberto Pomerantzeff, Luís Alberto Oliveira Dallan, Fabio Biscegli Jatene

..... página 603

### Minieditorial - Short Editorial

#### Como Saber se uma Mudança é uma Melhora? O (Não Tão) Novo Conhecimento Científico que todo Médico deve Aprender, Dominar e Conduzir

*How Do We Know a Change is an Improvement? The (Not So) New Scientific Knowledge Every Physician Should Learn, Master and Lead*

Alexandre Siciliano Colafranceschi

..... página 613

### Artigo Original - Original Article

#### O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico Tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca

*Ser49Gly Beta1-Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure*

Felipe Neves Albuquerque, Andrea A. Brandão, Dayse Aparecida Silva, Ricardo Mourilhe Rocha, Marcelo Imbroinise Bittencourt, Ana Ferreira Sales, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Gustavo Salgado Duque, Lucas Rangel de Souza Azevedo, Roberto Pozzan, Bernardo Rangel Tura, Denilson Campos de Albuquerque

..... página 616

## Minieditorial - Short Editorial

### **Minieditorial: O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico Tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca**

*Ser49Gly Beta1-adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure*  
Antonio Carlos Pereira-Barretto

.....página 625

## Artigo Original - Original Article

### **A Extensão das Lesões de Ablação no Átrio Esquerdo e a Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter - Uma Revisão Sistemática e Metanálise Minieditorial**

*Extent of Left Atrial Ablation Lesions and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation - A Systematic Review and Meta-Analysis*

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Letícia Mara dos Santos Barbeta, Evandro Tinoco

.....página 627

## Minieditorial - Short Editorial

### **A Ressonância Nuclear Magnética já é um Método Adequado para Avaliação dos Resultados da Ablação de FA?**

*Is Magnetic Resonance Imaging Already an Appropriate Method for Evaluating Patients after Atrial Fibrillation Catheter Ablation?*

Cristiano F. Pisani e Mauricio Scanavacca

.....página 636

## Artigo Original - Original Article

### **Disfunção Ventricular Direita e Rejeição em Transplante Cardíaco**

*Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection*

Luciana J. B. M. Carrion, Alice Sperotto, Raffaella Nazario, Livia A. Goldraich, Nadine Oliveira Clausell, Luís Eduardo Rohde, Angela Barreto Santiago Santos

.....página 638

## Minieditorial - Short Editorial

### **Transplante Cardíaco e a “Câmara Secreta”: Como a Avaliação Ecocardiográfica do Ventrículo Direito pode Revelar a Rejeição Celular Aguda**

*Heart Transplantation and the “Chamber of Secrets”: How Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle Can Reveal Acute Cell Rejection*

Henrique Turin Moreira e Minna Moreira Dias Romano

.....página 645

## Artigo Original - Original Article

### **A Hidroterapia Reduz a Rigidez Arterial em Gestantes Hipertensas Crônicas**

*Hydrotherapy Reduces Arterial Stiffness in Pregnant Women With Chronic Hypertension*

Giovana Macêdo Linhares, Antonio Vieira Machado, Marcus Vinícius Bolívar Malachias

.....página 647

## Minieditorial - Short Editorial

### **Minieditorial: A Hidroterapia Reduz a Rigidez Arterial em Gestantes Hipertensas Crônicas**

*Short Editorial: Hydrotherapy Reduces Arterial Stiffness in Pregnant Women with Chronic Hypertension*

Celso Amodeo

.....página 655

## Artigo Original - Original Article

### **Estudo Controlado das Alterações Hemodinâmicas Centrais de uma Sessão de Exercício Inspiratório com Diferentes Cargas na Insuficiência Cardíaca**

*Controlled Study of Central Hemodynamic Changes in Inspiratory Exercise with Different Loads in Heart Failure*

Luana de Decco Marchese, Sergio Chermont, Danielle Warol, Lucia Brandão de Oliveira, Sabrina Bernardez Pereira, Mônica Quintão, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 656

## Minieditorial - Short Editorial

### **Treinamento Muscular Inspiratório em Diferentes Intensidades na Insuficiência Cardíaca: Há Diferenças nas Alterações Hemodinâmicas Centrais?**

*Inspiratory Muscle Training at Different Intensities in Heart Failure: Are There Differences in*

Lucas Helal e Filipe Ferrari

.....página 664

## Artigo Original - Original Article

### **Valor Prognóstico do NT-proBNP versus Classificação de Killip em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas**

*Prognostic Value of NT-proBNP versus Killip Classification in Patients with Acute Coronary Syndromes*

Thiago M. B. Souza, Antônio Maurício S. Cerqueira Jr., Jessica G. Suerdieck, Nicole C. de Sá, Gabriella S. Sodré, Vitor C. A. Correia, Yasmin F. Lacerda, Leticia L. Fonseca, Marcia M. Noya-Rabelo, Luis Correia

.....página 666

## Minieditorial - Short Editorial

### **O Escore de Risco GRACE é o Santo Graal na Estratificação de Risco ou Podemos Melhorá-lo ainda mais com Biomarcadores Adicionais?**

*Is Grace Risk Score the Holy Grail in Risk Stratification or Can We Improve it Even Further with Additional Biomarkers?*

Ana Teresa Timóteo

.....página 673

## Artigo Original - Original Article

### **Relação entre o Tecido Adiposo Epicárdico e Resistência à Insulina em Crianças Obesa**

*The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Children*

Hatice Güneş, Hakan Güneş, Fatih Temiz

.....página 675

## Artigo Original - Original Article

### **Galectina-3 em Pacientes com Pericardite Constrictiva**

*Galectin-3 Levels in Patients with Chronic Constrictive Pericarditis*

Fábio Fernandes, Dirceu Thiago Pessoa de Melo, Felix José Alvarez Ramires, Ester Cerdeira Sabino, Carlos Henrique Valente Moreira, Luiz Alberto Benvenuti, Viviane Tiemi Hotta, Ana Luiza Carrari Sayegh, Francis Ribeiro de Souza, Ricardo Ribeiro Dias, Charles Mady

.....página 683

## Minieditorial - Short Editorial

### **Galectina-3 na Pericardite Constrictiva Crônica: Informações Precisas para o Bom Médico**

*Galectin-3 in Chronic Constrictive Pericarditis: Accurate Information for The Good Doctor*

Wolney de Andrade Martins

.....página 690

## Artigo Original - Original Article

### **Papel da Interleucina 18 e da Proteína Precursora do Trombo na Doença Arterial Coronariana**

*Role of Interleukin-18 and the Thrombus Precursor Protein in Coronary Artery Disease*

Carlos Scherr, Denilson Campos de Albuquerque, Roberto Pozzan, Kezia Ataíde, Talita Ludmila, Fernanda Blanco, Claudio Martins Mangia

.....página 692

## Minieditorial - Short Editorial

### **Aterosclerose e Inflamação: Ainda Muito Caminho a Percorrer**

*Atherosclerosis and Inflammation: Still a Long Way to Go*

Ricardo Wanga

.....página 699

## Artigo Original - Original Article

### **Equilíbrio Dinâmico e Mobilidade Explicam a Qualidade de Vida na ICPEP, Superando Todos os Outros Componentes da Aptidão Física**

*Dynamic Balance and Mobility Explain Quality of Life in Hfpep, Outperforming All the Other Physical Fitness Components*

Cristine Schmidt, Mário Santos, Lucimere Bohn, Bruno Miguel Delgado, Daniel Moreira-Gonçalves, Adelino Leite-Moreira, José Oliveira

.....página 701

## Minieditorial - Short Editorial

### **É Hora de Incluir o Treinamento de Equilíbrio nos Programas de Reabilitação Cardíaca de Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada**

*Time to Include Balance Training in the Cardiac Rehabilitation Programs of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

Fernando Ribeiro

.....página 708

## Artigo Original - Original Article

### **Ausência de Descenso da Pressão Arterial Detectada pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Pacientes com Doença de Chagas Aguda Transmitida por Via Oral**

*Absence of Nocturnal Fall in Blood Pressure Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Acute Chagas Disease Patients with Oral Infection*

Dilma Socorro Souza, Céres Barbosa Oliveira, Brenda Gonçalves Maciel, Maria Tereza Sanches Maciel, Henrique Tria Bianco, Francisco A. H. Fonseca, Maria Cristina Izar, Rui Póvoa

.....página 711

## Minieditorial - Short Editorial

### **Descenso da Pressão Arterial durante o Sono e o Sistema Nervoso Autônomo**

*Nocturnal Blood Pressure Dipping and the Autonomic Nervous System*

Fernando Almeida

.....página 716

## Artigo de Revisão - Review Article

### **Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios – “Quem Corre é o Cavalo, Você Precisa ser o Jockey”**

*Artificial Intelligence in Cardiology: Concepts, Tools and Challenges - “The Horse is the One Who Runs, You Must Be the Jockey”*

Erito Marques de Souza Filho, Fernando de Amorim Fernandes, Celine Lacerda de Abreu Soares, Flavio Luiz Seixas, Alair Augusto Sarmet M.D. dos Santos, Ronaldo Altenburg Gismondi, Evandro Tinoco Mesquita, Claudio Tinoco Mesquita  
.....página 718

## Ponto de Vista - Viewpoint

### **Tendências de Busca na Internet e Tendências de Mortalidade Regional: O Caso de Anticoagulantes Orais e Acidente Vascular Cerebral**

*Internet Search Trends and Regional Mortality Tendencies: The Case of Oral Anticoagulants and Stroke*

Roberto Muniz Ferreira, Ísis da Capela Pinheiro, João Roquette Fleury da Rocha  
.....página 726

## Imagem - Image

### **Infarto do Miocárdio Inferior Evoluído com Pseudoaneurisma do Ventrículo Esquerdo: Um Dilema Diagnóstico**

*Evolved Inferior Wall Myocardial Infarction with Left Ventricular Pseudoaneurysm: A Diagnostic Dilemma*

Sônia Gomes Coelho, Clara F. Jorge, Pedro B. Carlos, Anne Delgado, Leopoldina Vicente  
.....página 730

## Comunicação Breve - Brief Communication

### **Ações Transmurais Inotrópicas e Antiarrítmicas da Ranolazina em um Modelo Celular da Síndrome do QT Longo Tipo 3**

*Inotropic and Antiarrhythmic Transmural Actions of Ranolazine in a Cellular Model of Type 3 Long QT Syndrome*

Victor Martins Martins de Miranda, Samuel Santos Beserra, Danilo Roman Campos  
.....página 732

## Posicionamento - Statement

### **Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas – 2020**

.....página 736



# ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

## Diretor Científico

Fernando Bacal

## Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

## Coeditor Internacional

João Lima

## Editores Associados

### Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes  
de Oliveira

### Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano  
Colafranceschi

### Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

### Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

### Arritmias/Marca-passo

Mauricio Scanavacca

### Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

### Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

### Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

### Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

### Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

### Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

## Conselho Editorial

### Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (UFCSA), 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 114, Nº 4, Abril 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](mailto:arquivos@cardiol.br)

[www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

SciELO: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

#### Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: [comercialsp@cardiol.br](mailto:comercialsp@cardiol.br)

#### Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

#### Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Departamento Interno de Design

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

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

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



Filiada à Associação  
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da  
Educação

Ministério da  
Ciência e Tecnologia



## COVID-19 e o Coração

### COVID-19 and the Heart

Tânia Mara Varejão Strabelli<sup>1,2</sup> e David Everson Uip<sup>3,4,5</sup>

Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Unidade de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração (InCor HCFMUSP),<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Centro Universitário Saúde ABC,<sup>3</sup> Santo André, SP - Brasil

Centro de Infectologia do Hospital Sírio-Libanês,<sup>4</sup> São Paulo, SP - Brasil

Centro de Contingência do Covid-19 do Estado de São Paulo,<sup>5</sup> São Paulo, SP - Brasil

Estamos vivendo a pandemia do novo coronavírus desde o dia 11 de março de 2020. Inicialmente, em 31 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a infecção pelo novo coronavírus como emergência global e a seguir nomeou a doença de COVID-19. O Grupo de Estudos de Coronavírus do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus propôs que o vírus seja designado de SARS-CoV-2.<sup>1</sup> O sequenciamento genômico e a análise filogenética indicaram que se trata de um betacoronavírus, do mesmo subgênero da síndrome da insuficiência respiratória aguda grave (SARS), que causou epidemia na China em 2003, e da síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS), que causou o mesmo quadro no Oriente Médio em 2012. Há 96,2% de identidade genética com o betaCoV/bat/Yunnan, vírus isolado de morcegos. A estrutura do gene do receptor de ligação do vírus às células é muito semelhante ao coronavírus da SARS e o vírus parece usar o mesmo receptor enzima 2 de conversão a angiotensina (ACE2) para entrar na célula.

O quadro clínico da COVID-19 é semelhante ao de outras viroses respiratórias, a saber, febre, tosse geralmente seca, cansaço e, em casos mais graves (5%), dispnéia, sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal. Em 80% dos casos, os sintomas são leves. O diagnóstico dos casos sintomáticos deve ser confirmado com a pesquisa do vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) de swab nasal.

O que tem chamado a atenção dos clínicos são as complicações cardíacas desta doença. Num estudo que avaliou 138 pacientes internados por COVID-19, 16,7% desenvolveram arritmia e 7,2% apresentaram lesão cardíaca aguda.<sup>2</sup> Por outro lado, os cardiologistas do Hospital San Raffaele, em Milão, Itália, hospital de referência para complicações cardiovasculares da COVID-19, coletaram

enzimas (BNP, troponina, CK-MB) de todos os pacientes para detectar a prevalência de acometimento cardíaco. Em 9 de março, dos 82 pacientes internados, sendo 19 pacientes em UTI, apenas uma paciente de 43 anos foi admitida por dor torácica com alteração do segmento ST e foi diagnosticada com pneumonia. A angiogramia foi normal.<sup>3</sup>

Um grande estudo publicado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, com dados de 44.672 casos confirmados do COVID-19, relatou mortalidade de 2,3%. As comorbidades mais frequentes nos pacientes que evoluíram a óbito foram hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular e idade acima de 70 anos.<sup>4</sup>

Outro estudo<sup>1</sup> publicado a partir da análise retrospectiva do banco de dados de dois hospitais de Wuhan (Jin Yin-tan Hospital e Tongji Hospital) avaliou 150 casos de infecção laboratorialmente confirmada por SARS-CoV-2, dos quais 68 (45%) evoluíram para óbito. Os critérios utilizados para alta dos pacientes foi estar afebril por pelo menos 3 dias, ter apresentado melhora significativa da função respiratória e ter 2 pesquisas consecutivas negativas do vírus. Houve diferença estatisticamente significativa para idade avançada nos pacientes que evoluíram a óbito ( $p < 0,001$ ), porém não houve diferença entre os sexos ( $p = 0,43$ ). Um total de 63% (43/68) dos pacientes que evoluíram para óbito apresentaram doença de base em comparação a 41% (34/82) dos que tiveram alta hospitalar ( $p = 0,0069$ ). Os pacientes com doença cardiovascular associada tiveram maior risco de morte ( $p < 0,001$ ). Houve também maior incidência de infecções secundárias nos pacientes que evoluíram para óbito em comparação aos que tiveram alta (16% [11/68] x 1% [1/82],  $p = 0,0018$ ). A Figura 1 mostra valores mais elevados dos mediadores inflamatórios nos pacientes que evoluíram para óbito, e a Figura 2 resume as causas de óbito.

Outro estudo publicado em *The Lancet*<sup>5</sup> identificou valores elevados de interleucina-6 (IL-6), troponina 1 ultrasensível e DHL como achados mais frequentes em pacientes internados que evoluíram para óbito ( $n = 54$ ) em comparação aos que sobreviveram ( $n = 137$ ) em 2 hospitais de Wuhan, China. Dentre todos os pacientes, 91 (48%) tinham alguma comorbidade, sendo as mais comuns: hipertensão arterial, 58 pacientes (30%), diabetes mellitus, 36 pacientes (19%) e doença coronariana crônica, 15 pacientes (8%). Entretanto, na análise multivariada de fatores de risco de evolução para óbito, apenas a idade

### Palavras-chave

Coronavírus-19/complicações; betaCoV/bat/Yunnan/complicações; Febre; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Dispneia; Transtornos Respiratórios; Fatores de Risco; Hipertensão; Diabetes Mellitus.

**Correspondência:** Tânia Mara Varejão Strabelli •

Av. Marechal Câmara, 160 sala 330. CEP 20020-907, Centro, RJ - Brasil  
E-mail: tania.s@hc.fm.usp.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200209>

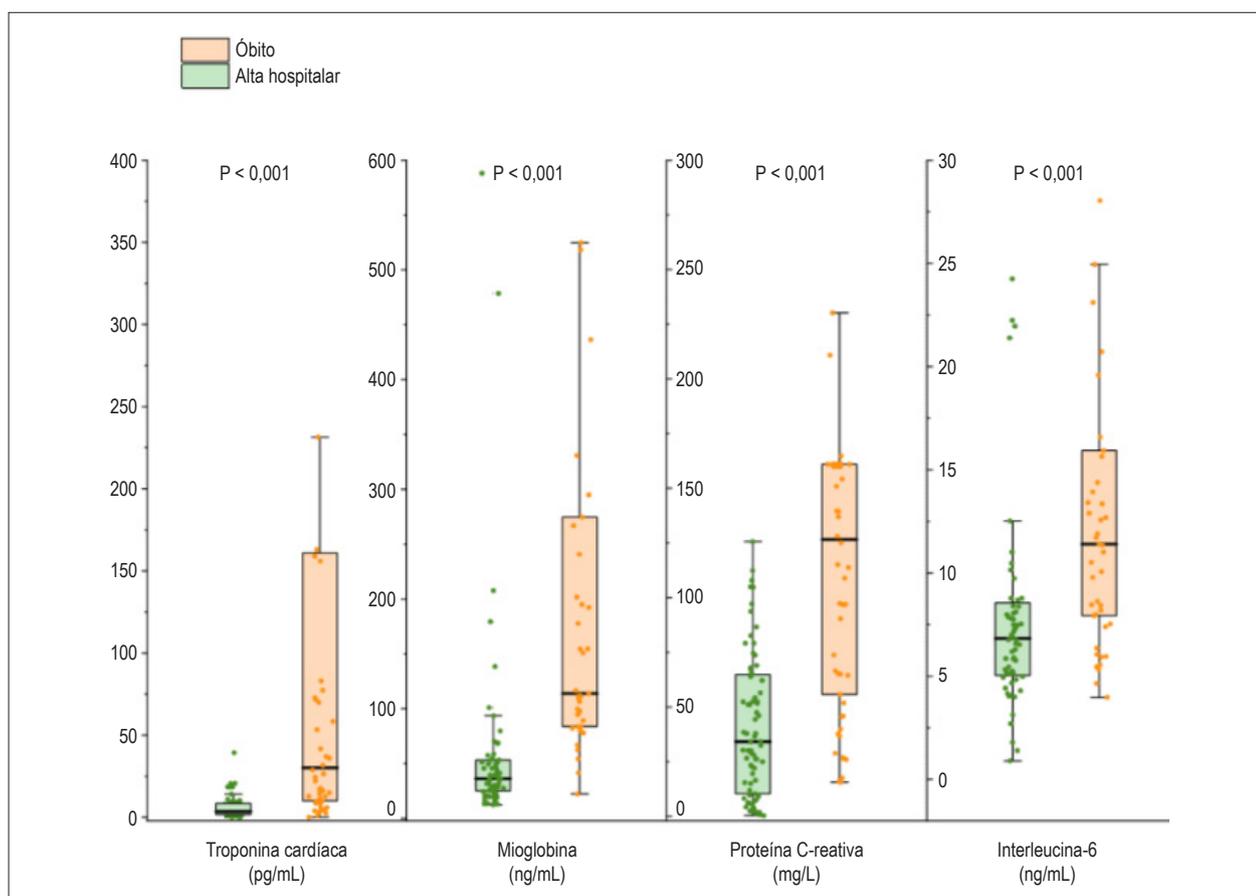


Figura 1 – Principais parâmetros laboratoriais dos de casos de infecção confirmada por COVID-19 de acordo com a evolução.<sup>1</sup>

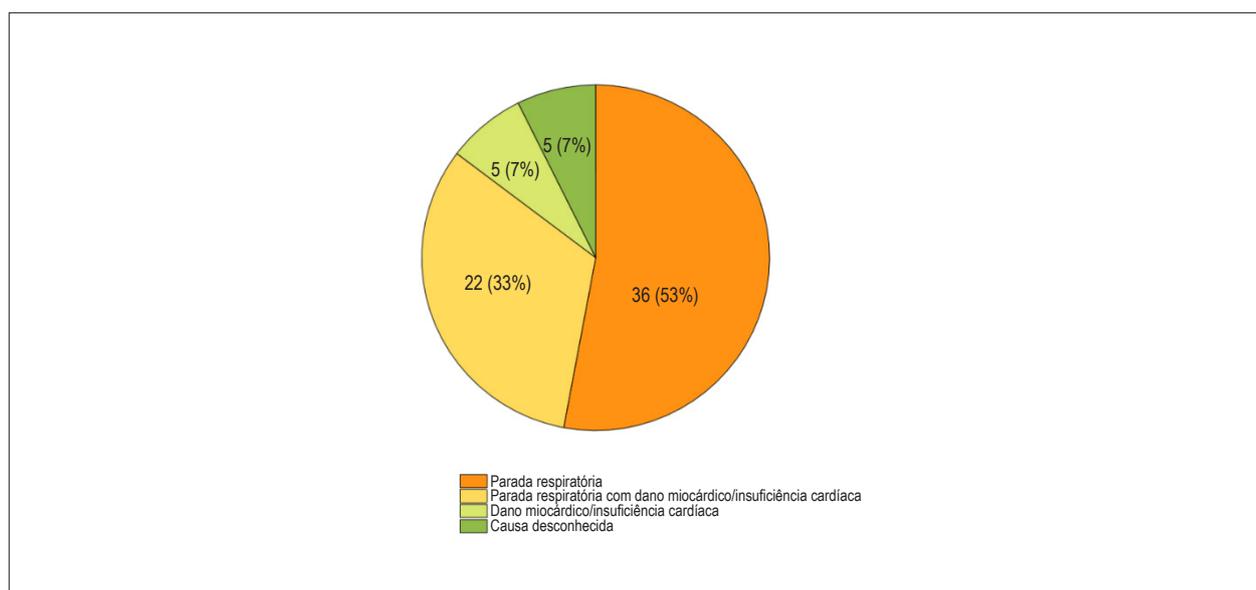


Figura 2 – Resumo das causas de óbito de 68 pacientes confirmados com COVID-19.<sup>1</sup>

avançada, escore SOFA elevado e D-dímero acima de 1 µg/l na admissão foram estatisticamente significantes.

Ainda não há evidências de que o uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina (ACE) ou bloqueadores de receptores de angiotensina (ARB) possam afetar a atividade do vírus. O Council on Hypertension of the European Society of Cardiology recomenda que médicos e pacientes devam continuar o tratamento anti-hipertensivo usual.

Outra recomendação fundamental é de que todos sejam vacinados contra influenza, que já iniciou sua atividade sazonal no Brasil e tem, até este momento, maior mortalidade que o COVID-19.

Este é um momento de vigilância, de bom senso e de investigação científica. As sociedades médicas devem se organizar para que sejam feitos protocolos para reconhecer e tratar complicações.

## Referências

1. 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*, March, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
2. 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, Feb 07. doi:10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
3. [www.tctmd.com/News/covid-19-and-heart-insights-front-lines](http://www.tctmd.com/News/covid-19-and-heart-insights-front-lines). [Cited in 2020 March 17]. Available from: [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com)
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. China, 202. *China CDC Weekly*. 2020, 2(8):113-122.
5. 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 March 11. doi: [https://doi.org/10.1016/50140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/50140-6736(20)30566-3).



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

## Vida Fisicamente Ativa como Medida de Enfrentamento ao COVID-19

### *Physically Active Lifestyle as an Approach to Confronting COVID-19*

Maycon Junior Ferreira,<sup>1</sup> Maria Cláudia Irigoyen,<sup>2</sup> Fernanda Consolim-Colombo,<sup>2,3</sup> José Francisco Kerr Saraiva,<sup>4</sup> Kátia De Angelis<sup>1,3</sup>

Laboratório de Fisiologia do Exercício - Departamento de Fisiologia - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

Universidade Nove de Julho (UNINOVE),<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas),<sup>4</sup> Campinas, SP - Brasil

A rápida e incontrolável disseminação do novo coronavírus (SARS-CoV-2) pelo mundo aliada à sua gravidade fez com que, no dia 11 de março de 2020, o Diretor-Geral da Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizasse a situação como pandemia.<sup>1</sup> Atualmente, nota-se um esforço cada vez mais intenso por parte das organizações de saúde e do poder público no sentido de conter o avanço e disseminação do SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 emerge como um novo subtipo de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) humana caracterizado por alta capacidade de transmissão e indução de quadros de infecção respiratória severa. Estudos recentes demonstraram alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes em pacientes idosos acometidos pela COVID-19 que vieram a óbito em Wuhan, China,<sup>2,3</sup> epicentro do surto de SARS-CoV-2, o que sugere que tais comorbidades são importantes fatores de risco para o agravamento e pior prognóstico das complicações associadas ao COVID-19.

Diante das recomendações de isolamento social atualmente impostas em vários países, incentivar a manutenção de uma rotina de vida fisicamente ativa por parte da população como uma medida preventiva para a saúde é fundamental durante esse período de enfrentamento contra a disseminação do vírus. Em um período de reclusão domiciliar a população tende a adotar uma rotina sedentária, o que favoreceria a um aumento no ganho de peso corporal e surgimento de comorbidades associadas a maior risco cardiovascular, como obesidade, aumento da pressão arterial, intolerância à glicose, bem como transtornos psicossociais como ansiedade e depressão. De fato, o comportamento sedentário, seja sentado, assistindo TV ou passando tempo em frente a dispositivos eletrônicos, foi associado a aumento do peso corporal em crianças,<sup>4</sup> adolescentes,<sup>5</sup> adultos e idosos<sup>6</sup> e aumento marcante do risco de mortalidade cardiovascular.<sup>7</sup> Por outro lado, o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e mortalidade mostra-se reduzido em indivíduos com hábitos de vida fisicamente ativos, como caminhadas de moderada

intensidade.<sup>8</sup> Além disto, tem sido demonstrado que o risco de infecção do trato respiratório superior por coronavírus é potencialmente maior na presença de deficiência do sistema imunológico.<sup>9</sup> Neste sentido, a prática de exercício físico como medida benéfica para a melhora da imunidade é fortemente evidenciada na literatura.<sup>10-12</sup> O Colégio Americano de Medicina do Esporte divulgou recentemente um guia em que sugere que a atividade física de intensidade moderada deva ser mantida no período de quarentena em função do SARS-CoV-2, salientando a importância para a saúde de cada minuto fisicamente ativo.<sup>13</sup>

Vale lembrar que as recomendações da OMS para indivíduos saudáveis e assintomáticos são de, no mínimo, 150 minutos de atividade física por semana para adultos e 300 minutos de atividade física por semana para crianças e adolescentes.<sup>14</sup> Esse tempo de atividade física deve ser acumulado durante os dias da semana, podendo ser dividido de acordo com a rotina do sujeito, sendo composto preferencialmente por atividades físicas de intensidade moderada e intensa. Ressaltamos a importância da orientação de profissionais do exercício físico para a adequação da prática de atividade física por parte da população. É fundamental que indivíduos que realizem exercícios físicos regularmente mantenham a prática, porém adequando-se à condição atual de restrições de circulação. Manter-se fisicamente ativo deve ser enfatizado ainda mais para indivíduos idosos, os quais comprovadamente apresentam mais comorbidades e maior risco cardiovascular, além de serem mais vulneráveis ao COVID-19. Populações com comorbidades cardiovasculares devem realizar atividades físicas diariamente, mantendo o tratamento farmacológico e respeitando suas eventuais limitações físicas e as recomendações de profissionais de saúde. A prática de exercícios físicos deve ser interrompida na presença de sintomas relacionados ao COVID-19 como febre, tosse seca e dispneia, quando em repouso.

É importante destacar que o ambiente domiciliar e familiar também é propício para realização de atividade física. Desta forma, independentemente da faixa etária, devem ser recomendados à população alguns comportamentos e atitudes que ajudarão na manutenção de uma vida fisicamente ativa, da saúde física e mental e serão importantes para o enfrentamento deste momento de isolamento social, tais como:

- realizar atividades físicas que sejam prazerosas, explorando espaços domiciliares e utensílios disponíveis para se movimentar;
- realizar atividades de vida diária como limpeza, manutenção e organização dos espaços domésticos;

### Palavras-chave

Coronavirus-19; COVID-19; Exercício; Atividade Motora; Sedentarismo; Fatores de Risco; Prevenção e Controle.

**Correspondência:** Kátia De Angelis •  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Edifício de Ciências Biomédicas, Departamento de Fisiologia (5º andar) - Rua Botucatu, 862. CEP 04023901, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: prof.kangelis@yahoo.com.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200235>

- brincar e se exercitar com as crianças, adolescentes e animais de estimação, resgatando brincadeiras e jogos que promovam gasto energético superior à condição de repouso;
- evitar o comportamento sedentário, intercalando o tempo sentado ou deitado com períodos de atividade física, reduzindo o tempo de uso de dispositivos eletrônicos;
- reservar alguns minutos para atividades de alongamento, relaxamento e meditação.

Desta forma, diante do avanço exponencial desta pandemia no Brasil, a recomendação dos profissionais de saúde para que a população tenha uma vida fisicamente ativa deve ser encarada como uma importante abordagem para o combate ao COVID-19 e às eventuais consequências do confinamento social juntamente às demais medidas que estão sendo adotadas pelos setores de saúde pública mundial.

## Referências

1. World Health Organization. (WHO) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet] [Cited in 2020 Mar 22] Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>.
2. 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 Mar 11. pii:S0140-6736(20)30566-3
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13 [Epub ahead print]
4. Tanaka C, Reilly JJ, Tanaka M, Tanaka S. Changes in weight, sedentary behaviour and physical activity during the school year and summer vacation. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 4 ;15(5)pii:E915.
5. Cureau FV, Sparrenberger K, Bloch KV, Ekelund U, Schaan BD. Associations of multiple unhealthy lifestyle behaviors with overweight/obesity and abdominal obesity among Brazilian adolescents: a country-wide survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):765–74.
6. Banks E, Jorm L, Rogers K, Clements M, Bauman A. Screen-time, obesity, ageing and disability: findings from 91266 participants in the 45 and up study. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):34–43.
7. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811–29.
8. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2008;42(4):238–43.
9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–39.
10. 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.
11. Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules*. 2019 Jun 7 ;9(6).pii: E223
12. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(8):600–11.
13. American College of Sports. (ACSM). Staying active during the coronavirus pandemic. [Internet]. [Cited in 2020 Mar 16] Available from: [https://www.exercisemedicine.org/assets/page\\_documents/EIM\\_Rx%20for%20Health\\_%20Staying%20Active%20During%20Coronavirus%20Pandemic.pdf](https://www.exercisemedicine.org/assets/page_documents/EIM_Rx%20for%20Health_%20Staying%20Active%20During%20Coronavirus%20Pandemic.pdf)
14. World Health Organization. (WHO) . Global recommendations on physical activity for health. Geneva; 2010.



## Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados

*Analysis of >100,000 Cardiovascular Surgeries Performed at the Heart Institute and a New Era of Outcomes*

Omar A.V. Mejia,<sup>1</sup> Luiz Augusto Ferreira Lisboa,<sup>1</sup> Luiz Fernando Caneo,<sup>1</sup> Elisandra Trevisan Arita,<sup>1</sup> Carlos Manuel de Almeida Brandão,<sup>1</sup> Ricardo Ribeiro Dias,<sup>1</sup> Roberto Costa,<sup>1</sup> Marcelo Biscegli Jatene,<sup>1</sup> Pablo Maria Alberto Pomerantzeff,<sup>1</sup> Luís Alberto Oliveira Dallan,<sup>1</sup> Fabio Biscegli Jatene<sup>1</sup>

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

### Resumo

**Fundamento:** O desafio atual da cirurgia cardiovascular (CCV) é melhorar resultados em pacientes cada vez mais graves. Nesse sentido, Programas de Melhoria Contínua da Qualidade (PMCQ) tem impactado os resultados.

**Objetivo:** Avaliar a evolução da incidência e mortalidade das CCV, assim como os resultados atuais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor).

**Métodos:** Análise dos resultados das CCV realizadas no InCor entre jan-1984 e jun-2019. Foram observadas as tendências dos volumes cirúrgicos e da mortalidade em 5 períodos 1° (1984-1989), 2° (1990-1999), 3° (2000-2007), 4° (2008-2015) e 5° (2016-2019). O PMCQ foi estabelecido entre 2015-2016. A análise incluiu o total de cirurgias e a evolução dos procedimentos mais frequentes.

**Resultados:** Foram realizadas 105.599 CCV, com uma média anual de 2.964 procedimentos e mortalidade de 5,63%. Comparando o 4° com o 5° período, o volume global médio de cirurgias foi de 2.943 para 3.139 ( $p = 0,368$ ), cirurgias de revascularização miocárdica (CRM) de 638 para 597 ( $p = 0,214$ ), valvas cardíacas de 372 para 465 ( $p = 0,201$ ) e cardiopatias congênicas de 530 para 615 ( $p = 0,125$ ). A mortalidade média global passou de 7,8% para 5% ( $p < 0,0001$ ), nas cirurgias de revascularização miocárdica de 5,8% para 3,1% ( $p < 0,0001$ ), nas cirurgias valvares de 14% para 7,5% ( $p < 0,0001$ ) e nas cirurgias de cardiopatias congênicas de 12,1% para 9,6% ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusão:** Embora haja uma tendência recente ao aumento dos volumes cirúrgicos, houve uma diminuição significativa da mortalidade cirúrgica nos grupos analisados. Após o estabelecimento do PMCQ, as taxas de mortalidade se aproximaram a dos padrões internacionais. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):603-612)

**Palavras-chave:** Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares/tendências; Melhoria de Qualidade; Segurança do Paciente; Mortalidade Hospitalar; Banco de Dados.

### Abstract

**Background:** The current challenge of cardiovascular surgery (CVS) is to improve the outcomes in increasingly severe patients. In this respect, continuous quality improvement (CQI) programs have had an impact on outcomes.

**Objective:** To assess the evolution of the incidence and mortality due to CVS, as well as the current outcomes of the Hospital das Clínicas Heart Institute of the University of São Paulo Medical School (InCor-HCFMUSP).

**Methods:** An outcome analysis of CVSs performed at the InCor, between January 1984 and June 2019. We observed the surgical volume and mortality rates in 5 time periods: 1st (1984-1989), 2nd (1990-1999), 3rd (2000-2007), 4th (2008-2015) and 5th (2016-2019). The CQI program was implemented between 2015 and 2016. The analysis included the total number of surgeries and the evolution of the most frequent procedures.

**Results:** A total of 105,599 CCVs were performed, with an annual mean of 2,964 procedures and mortality of 5,63%. When comparing the 4th and the 5th periods, the average global volume of surgeries was increased from 2,943 to 3,139 ( $p = 0.368$ ), bypass graft (CABG), from 638 to 597 ( $p = 0.214$ ), heart valve surgery, from 372 to 465 ( $p = 0.201$ ), and congenital heart disease surgery, from 530 to 615 ( $p = 0.125$ ). The average global mortality went from 7.8% to 5% ( $p < 0.0001$ ); in CABG surgery, from 5.8% to 3.1% ( $p < 0.0001$ ); in heart valve surgery, from 14% to 7.5% ( $p < 0.0001$ ) and in congenital heart disease surgery, from 12.1% to 9.6% ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** In spite of a recent trend towards increased surgical volume, there was a significant decrease in operative mortality in the groups studied. After the implementation of the CQI program, the mortality rates were closer to international standards. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):603-612)

**Keywords:** Cardiovascular Surgical Procedures/trends; Quality Improvement; Patient Safety; Hospital Mortality; Database.

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

Correspondência: Omar A.V. Mejia •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44.

CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: [omar.mejia@incor.usp.br](mailto:omar.mejia@incor.usp.br)

Artigo recebido em 24/10/2019, revisado em 24/10/2019, aceito em 26/11/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190736>

## Introdução

A cirurgia cardiovascular tem sofrido transformações ao longo da sua história, principalmente após a consolidação dos grandes bancos de dados.<sup>1</sup> Essas informações ajudaram a reduzir a mortalidade cirúrgica através da implementação de melhorias orientadas por dados.<sup>2</sup> Na época, essa era a realidade de poucos centros no mundo.

Em 1984, foi estruturado o banco de dados do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) com a finalidade de definir e aperfeiçoar desfechos em cirurgia cardiovascular. Dessa forma, o InCor, um dos maiores centros cardiológicos do país, dava seu primeiro passo no ciclo virtuoso da melhoria contínua dos resultados.

Nessa vertente, uma análise nacional dos resultados em cirurgia cardiovascular já apontava uma mortalidade de 8%<sup>3</sup> (praticamente o dobro que nos melhores centros do mundo), embora os números fossem provenientes de um banco de dados administrativo. As justificativas foram inúmeras, como as dificuldades do acesso à saúde, a falta de aderência aos protocolos e as condições socioeconômicas. Na verdade, havia uma dificuldade para a identificação das fraquezas no atendimento, decorrente da falta de dados clínicos estudados.

No InCor, as limitações na definição das variáveis, na completude e consistência dos dados, bem como a falta de parâmetros de referência para acompanhamento dos resultados, fizeram surgir, com o tempo, uma cultura pelos dados. Tal cultura se fortaleceu após a implementação e validação do EuroSCORE I e do Parsonnet modificado.<sup>4</sup> Posteriormente, o InCor criou o escore InCor, tornando-se um dos poucos centros do mundo a possuir um modelo de risco próprio para predição, planejamento e otimização dos seus resultados.<sup>5</sup>

Com o tempo, o InCor assumiu a liderança ao estabelecer uma parceria com a Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo para a construção do Registro Paulista de Cirurgias Cardiovasculares: o REPLICCAR.<sup>6</sup> Na sequência, o InCor estabeleceu a Unidade Cirúrgica de Qualidade e Segurança do Paciente, que deu lugar ao Programa de Melhoria Contínua da Qualidade (PMCQ), consolidado em 2016, com a missão inicial de reduzir a mortalidade na cirurgia cardiovascular.

O objetivo deste estudo é avaliar a evolução da incidência e da mortalidade das cirurgias cardiovasculares, assim como a influência do PMCQ, em um dos centros de referência da Cardiologia no Brasil: o InCor-HCFMUSP.

## Métodos

### Amostra

Estudo observacional e retrospectivo, a partir do banco de dados do InCor. Foram coletadas informações sobre o volume cirúrgico e os resultados de mortalidade cirúrgica de jan-1984/junho-2019. Para facilitar essa análise, os dados foram agrupados em 5 períodos: 1984-1989; 1990-1999; 2000-2007; 2008-2015 e 2016-2019. Dessa forma, foram avaliados o volume e a mortalidade cirúrgica do total e dos grupos com maior volume (Coronária, Valva, Congênito e Arritmias). Além disso, foi analisada isoladamente a evolução

das taxas de mortalidade dos dois últimos períodos (4° e 5°) para: Cirurgia Valvar Aórtica, Cirurgia Valvar Mitral, Cirurgia Valvar Aórtica + Cirurgia Valvar Mitral, CRM + Cirurgia Valvar (Aórtica ou Mitral) e Cirurgias na Dissecção de Aorta.

### Coleta, definição e organização dos dados

O banco de dados do InCor (o SI3)<sup>7</sup> é clínico e de acompanhamento de pacientes dentro e fora do hospital. O preenchimento desse registro é obrigatório e realizado pelos funcionários das diversas áreas do atendimento. Os dados são colocados *on-line* (<http://si3/>) mediante senha e usuário personalizados. A completude e veracidade dos dados foram validadas pela Unidade de Informações Médicas Hospitalares, pela Gerência Operacional de Programas de Assistência e pela Unidade Cirúrgica de Qualidade e Segurança dos Pacientes do InCor. Os dados da primeira publicação, "Evolução da Cirurgia Cardiovascular no Instituto do Coração: Análise de 71.305 Operações", foram recuperados e analisados em conjunto.<sup>8</sup> A mortalidade cirúrgica foi definida como aquela que acontece até 30 dias após o procedimento principal, independente do paciente permanecer ou não internado.

### Critérios de Inclusão

Todos os procedimentos cardiovasculares realizados no InCor entre janeiro de 1984 e junho de 2019.

### Critérios de Exclusão

Para a análise por tipo de procedimentos foram excluídos os procedimentos realizados na modalidade de emergência ou de salvamento.

### PMCQ

Com vistas à nova era dos resultados em cirurgia cardiovascular, a nova gestão do InCor, liderada pelo Prof. Fábio Jatene, criou, dentro da Divisão de Cirurgia Cardiovascular do InCor, a Unidade Cirúrgica de Qualidade e Segurança do Paciente Cirúrgico (UCQSP). Essa unidade tem por finalidade apoiar a construção da cultura de segurança, promovendo transparência, padronizando treinamentos, melhorando o trabalho das equipes e monitorando o desempenho. Para convergir essas e outras atividades, a UCQSP estabeleceu o PMCQ em Cirurgia Cardiovascular.<sup>9</sup> Para atingir esse objetivo, foi fundamental o alinhamento com o Serviço de Informática e a Unidade de informações médicas hospitalares do InCor, a fim de monitorar e acompanhar as implementações. Assim, o pacote de medidas iniciais do PMCQ foi:

- 1) estabelecimento de metas anuais de volume e resultados cirúrgicos;
- 2) apresentação pública e mensal dos resultados;
- 3) implantação do *Checklist* cirúrgico e sua propagação para 100% das cirurgias;
- 4) estabelecimento dos ambulatórios clínico-cirúrgicos para todos os grupos;
- 5) monitorização da aderência aos protocolos perioperatórios estabelecidos;
- 6) abordagem multidisciplinar para todas as cirurgias e/ou pacientes de alto risco;

- 7) avaliação da causa de mortalidade cirúrgica através do POCMA (Phase of Care Mortality Analysis);
- 8) solicitação de métricas de melhoria da qualidade para cada área envolvida no cuidado;
- 9) desenvolvimento de Pesquisas em Qualidade e Segurança;
- 10) precisão na indicação e no momento cirúrgico dos pacientes da urgência/emergência.

### Análise estatística

No caso da taxa de mortalidade observada, os períodos foram comparados por meio do teste bicaudal para comparação das proporções. No ano de 2019, o segundo semestre apresentou a mesma quantidade de cirurgias e de mortes médias em relação ao primeiro semestre de 2019. Nos anos de 1984 a 2007, para o grupo Arritmias, apenas a média anual da quantidade de cirurgias de cada período havia sido disponibilizada. Conseqüentemente, consideramos que a quantidade em cada ano era igual a média do período, para o cálculo do valor do p. Para a variável de quantidade de cirurgias, foi utilizado o teste bicaudal de Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi de 0,05. O *software* R versão 3.5.3 foi utilizado para a realização das análises e dos gráficos. Também foi utilizado o *software* Excel para consolidar a base original.

### Ética e Termo de Consentimento

Este projeto foi realizado dentro da UCQSP, com a aprovação da direção do hospital, como um estudo sobre melhoria da qualidade. Foi um estudo em banco de dados sem identificação de pacientes. Portanto, o termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes foi dispensado.

### Resultados

Foram realizadas 105.599 CCVs, com uma média anual de 2.964 procedimentos e mortalidade de 5,63%.

Na análise do volume total, houve um aumento de 32,5% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,001$ ) e de 35,3% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0001$ ). Houve uma queda de 22,7% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0006$ ) e um aumento discreto de 6,7% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,3677$ ).

Em relação à CRM, houve um acréscimo de 18,3% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,0145$ ) e de 9,2% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0293$ ). Houve um decréscimo de 42,3% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0002$ ) e de 6,4% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,2141$ ).

Nas cirurgias valvares, houve um aumento de 8,5% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,1471$ ), e de 37,6% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0001$ ). Esse incremento diminuiu na mesma proporção entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0009$ ). No entanto, houve um aumento de 24,9% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,2019$ ).

Nas cirurgias congênitas, houve um incremento de 23,4% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,0020$ ) e de 37,8% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0077$ ). Houve uma queda de 22,7% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0312$ ) e um aumento de 16,1% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,1250$ ).

Nas cirurgias de arritmia, houve um aumento de 154,6% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,0001$ ), 68% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0001$ ), 12,6% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0084$ ) e 1,6% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,8081$ ) (Tabela 1).

Na análise da mortalidade total, embora tenha havido uma diminuição da mortalidade de 1% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,0001$ ), houve um aumento de 0,1% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,5227$ ), e de 2,9% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0001$ ). Contudo, houve uma diminuição de 2,8% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,0001$ ), o que se traduziu numa queda de 0,8% entre o 1º e 5º períodos (0,0051).

Em relação à CRM, embora tenha havido uma queda da mortalidade de 0,1% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,7088$ ), houve aumento de 0,5% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,1072$ ), e de 1% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0121$ ). Não obstante, houve uma diminuição de 2,6% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,0001$ ), chegando a uma redução de 1,3% entre o 1º e 5º período ( $p = 0,0092$ ).

Nas cirurgias das cardiopatias valvares, houve um aumento da mortalidade de 0,3% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,6693$ ), de 0,5% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,4174$ ) e de 5,5% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0001$ ). No entanto, houve uma diminuição de 6,5% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,0001$ ), finalizando com uma queda de 0,2% entre o 1º e 5º períodos ( $p = 0,8946$ ).

Nas cirurgias congênitas, houve uma queda da mortalidade de 0,9% entre o 1º e 2º períodos ( $p = 0,1993$ ) e de 2,7% entre o 2º e 3º períodos ( $p = 0,0001$ ). Embora tenha havido um aumento da mortalidade de 6,9% entre o 3º e 4º períodos ( $p = 0,0001$ ), houve diminuição de 2,5% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,0017$ ). Quando comparamos o 1º e 5º períodos, houve aumento da mortalidade de 0,7% ( $p = 0,3943$ ).

Nas cirurgias de arritmia, houve uma diminuição da mortalidade de 1,2% entre o 4º e 5º períodos ( $p = 0,0001$ ). Nós não conseguimos recuperar com exatidão os dados sobre a mortalidade das cirurgias de arritmia dos períodos 1, 2 e 3. (Tabela 2)

Os gráficos do volume e da mortalidade global, coronária, valvar e congênita em >35 anos do InCor podem ser vistos nas Figuras 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

Adicionalmente, fornecemos o volume (Tabela 3) e a mortalidade anual (Figura 5) dos procedimentos mais complexos e mais realizados na cirurgia cardiovascular desde 2008: Dissecção Aguda da Aorta, Congênitas, CRM Isolada, CRM + Valva, Valva Aórtica, Valva Mitral, e Valva Aórtica + Valva Mitral.

Para fins didáticos, decidimos comparar estes procedimentos também nos períodos 4 e 5. Assim, na Dissecção Aguda da Aorta, o volume anual médio aumentou 66% ( $p = 0,1060$ ) e a mortalidade caiu 11,2% ( $p = 0,0016$ ). Na CRM + Valva o volume anual médio caiu 22,4% ( $p = 0,1481$ ) e a mortalidade caiu 12,1% ( $p = 0,0001$ ). Na cirurgia da Valva Mitral, o volume anual médio aumentou 34,1% ( $p = 0,1535$ ) e a mortalidade caiu 6,4% ( $p < 0,0001$ ). Na cirurgia da Valva Aórtica, o volume anual médio aumentou 14,6% ( $p = 0,1481$ ) e a mortalidade caiu 6,7% ( $p < 0,0001$ ). Na Cirurgia da Valva Mitral + Valvar Aórtica, o volume anual médio aumentou 22% ( $p = 0,2688$ ) e a mortalidade caiu 11,9% ( $p < 0,0001$ ) (Figura 5).

Analisamos também dois procedimentos considerados o estado da arte na cirurgia cardiovascular: a CRM sem

Tabela 1 – Quantidade de Procedimentos por Grupo Cirúrgico no InCor nos 5 períodos

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
Total	2.122	2.812	3.806	2.943	3.139
<b>Grupos escolhidos</b>					
Coronária	856	1.013	1.106	638	597
Valvas	400	434	597	372	465
Congênitas	403	497	685	530	615
Arritmias	238	606	1.018	1.146	1.165

Tabela 2 – Taxa de Mortalidade por Grupo Cirúrgico do InCor nos 5 períodos

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
Total	5,79%	4,75%	4,86%	7,78%	4,99%
<b>Grupos escolhidos</b>					
Coronária	4,44%	4,29%	4,79%	5,78%	3,14%
Valvas	7,63%	7,95%	8,44%	13,96%	7,47%
Congênitas	8,85%	7,94%	5,27%	12,13%	9,60%
Arritmias				2,15%	0,94%

Circulação Extracorpórea (CEC) e a Plastia Valvar, para os períodos 4 e 5. O volume anual médio das CRM sem CEC diminuiu 49,8% ( $p = 0,0040$ ) e a mortalidade aumentou 0,8% ( $p = 0,7018$ ). Assim mesmo, o volume anual médio das Plásticas Valvares caiu 5,7% ( $p = 0,8081$ ), mas a mortalidade caiu 3,8% ( $p = 0,0427$ ).

## Discussão

Realizamos uma análise de séries temporais do volume e da mortalidade das cirurgias cardiovasculares em >35 anos do InCor, uma das maiores instituições da América Latina que, em 2016, estabeleceu seu PMCQ. Essas informações são provenientes do banco de dados do InCor, desde sua origem em 1984, na mesma época em que era estabelecido o banco de dados do estado de Nova York.<sup>10</sup> Esse foi também o período em que uma série de escores de risco começaram a surgir no mundo, com o intuito de estratificar pacientes, ajustar o risco e monitorar os resultados.<sup>11</sup>

Essas iniciativas chegaram num momento em que os pacientes ficavam mais comórbidos e, ao mesmo tempo, eram realizadas cirurgias mais complexas devido ao aumento da expectativa de vida.<sup>12</sup> O cenário se tornava ideal para começar a medir resultados e otimizar estratégias. Talvez, um dos projetos de maior impacto na melhoria contínua dos resultados tenha sido a criação do EuroSCORE<sup>13</sup> e do STS<sup>14</sup> que, através do cálculo da mortalidade esperada, permitiu o planejamento, o preparo e, até mesmo, a busca por novas alternativas de tratamento para os pacientes. A partir da adoção desses instrumentos na prática cirúrgica, o fenômeno aconteceu. Enquanto os centros começavam a se medir, resultados observados começavam a melhorar ao ponto dos escores precisarem se recalibrar para sobreviver.<sup>15</sup>

No InCor, as medições começaram em 2007, com a incorporação do EuroSCORE e o 2000 Bernstein Parsonnet no cálculo da mortalidade esperada.<sup>4</sup> Esses modelos, que foram primeiramente validados, serviram para a elaboração de um modelo próprio: o InsCor.<sup>5</sup> Na evolução dos resultados, isso corresponde ao período 4 desta análise, período em que a cultura dos dados e da medição dos resultados começava a se afirmar, embora a diminuição do volume cirúrgico do InCor, tanto no geral como nos subgrupos, levavam a um aumento proporcional das taxas de mortalidade cirúrgica. Além disso, nesse período, embora existissem algumas implementações de melhoria, elas não eram convergentes e, portanto, não conseguiam ser estruturadas e muito menos sustentáveis.

O sucesso dos centros que já tinham começado a trabalhar na organização e estruturação dos programas de melhoria começava a ficar evidente. Nessa vertente, em 2012, a Associação Europeia de Cirurgia Cardio-Torácica (EACTS) estabeleceu seu Programa de Melhoria da Qualidade (QUIP) com o objetivo de melhorar os resultados, bem como integrar estratégias de melhoria da qualidade.<sup>16</sup>

O Departamento de Cirurgia Cardiovascular do InCor começou a criar iniciativas de melhoria através de uma cultura organizacional que focava na diminuição dos resultados de mortalidade, seguindo as metas estabelecidas. Essas metas inicialmente seguiam dados históricos, o que significa crescer acima dos próprios resultados. Essa é uma das melhores formas de se criar resultados progressivos e sustentáveis. Tendo em vista a importância dos registros multicêntricos e do aprendizado contínuo e colaborativo, o InCor, através de uma parceria com a SES-SP, e a FAPESP criaram, em 2013, o Registro Paulista de Cirurgias Cardiovasculares.<sup>6</sup> Após essa iniciativa, o InCor passou também a entender

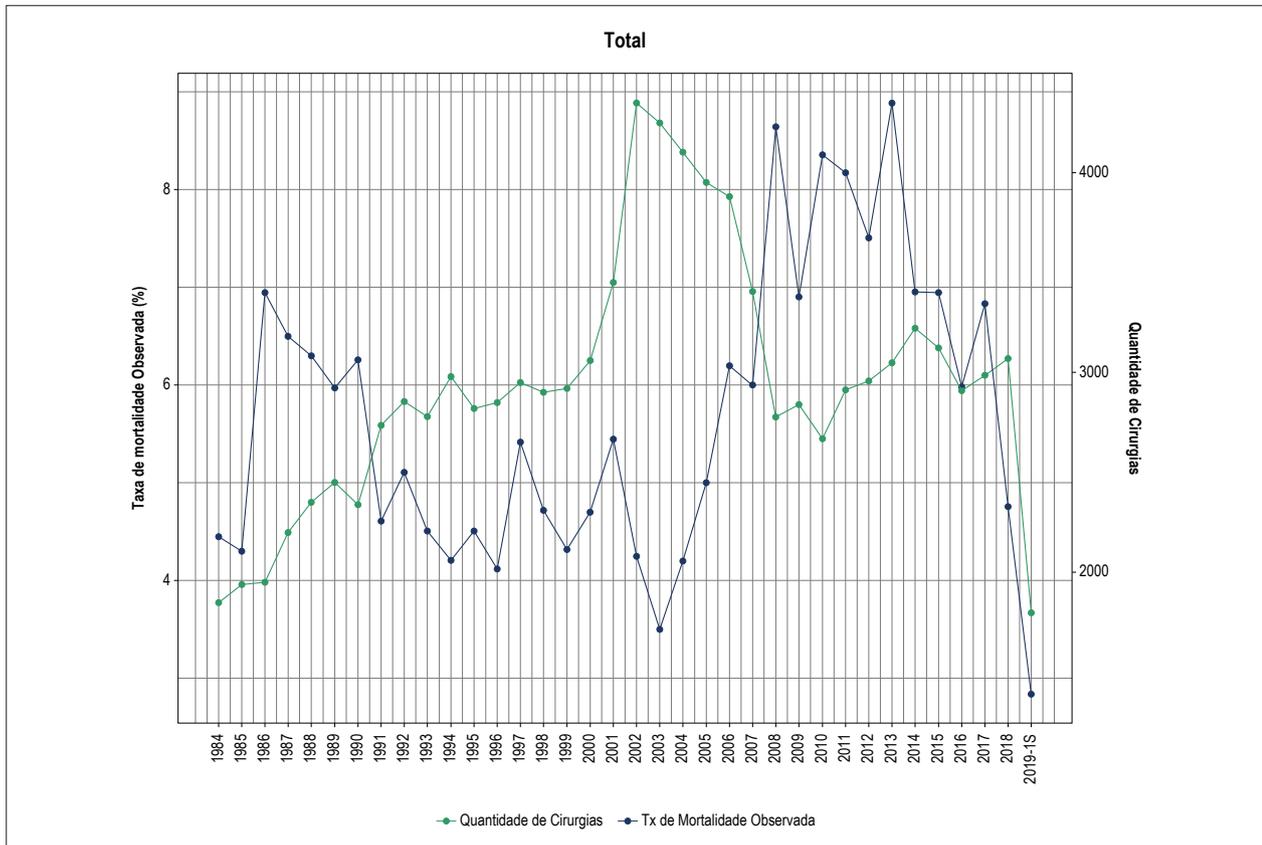


Figura 1 – Gráfico ano a ano do volume e da mortalidade cirúrgica global em >35 anos do InCor.

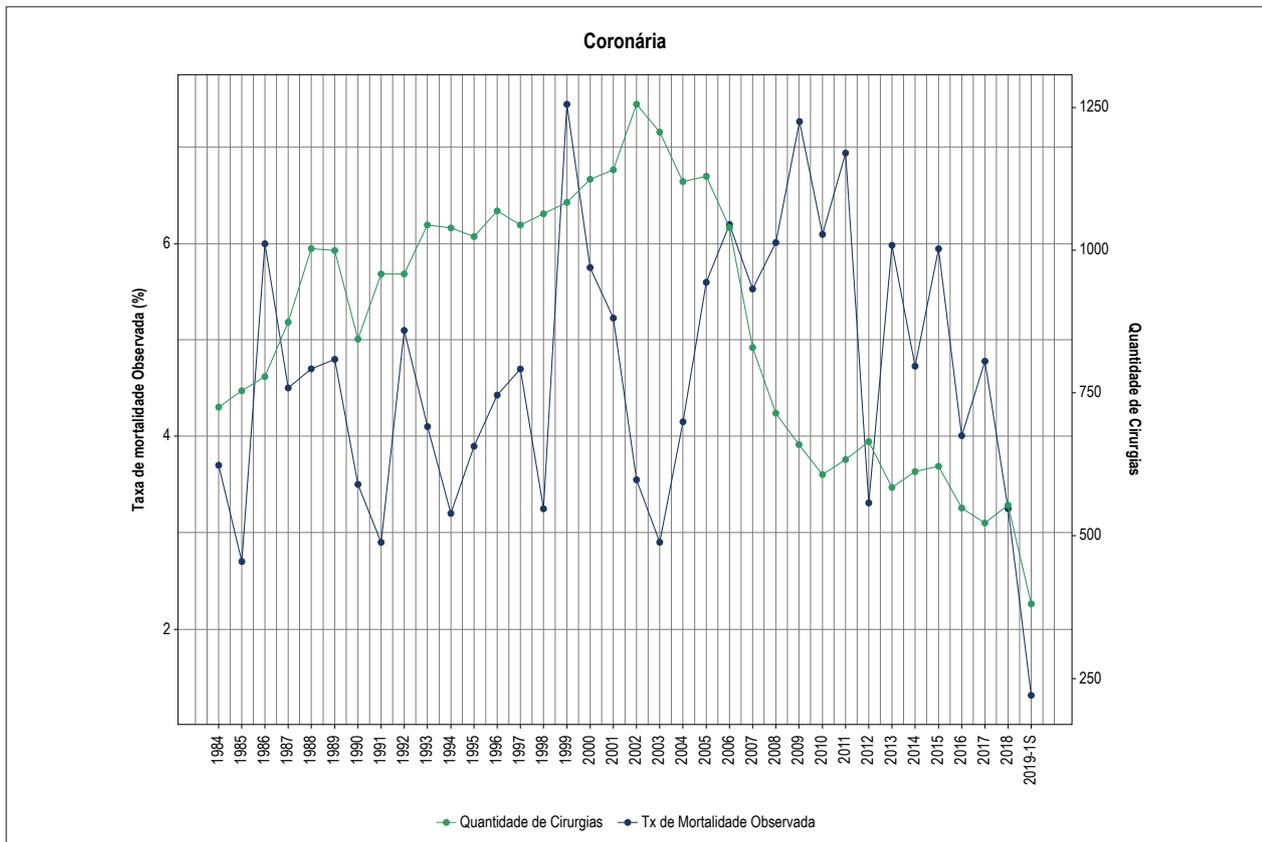


Figura 2 – Gráfico ano a ano do volume e da mortalidade nas CRM em > 35 anos do InCor.

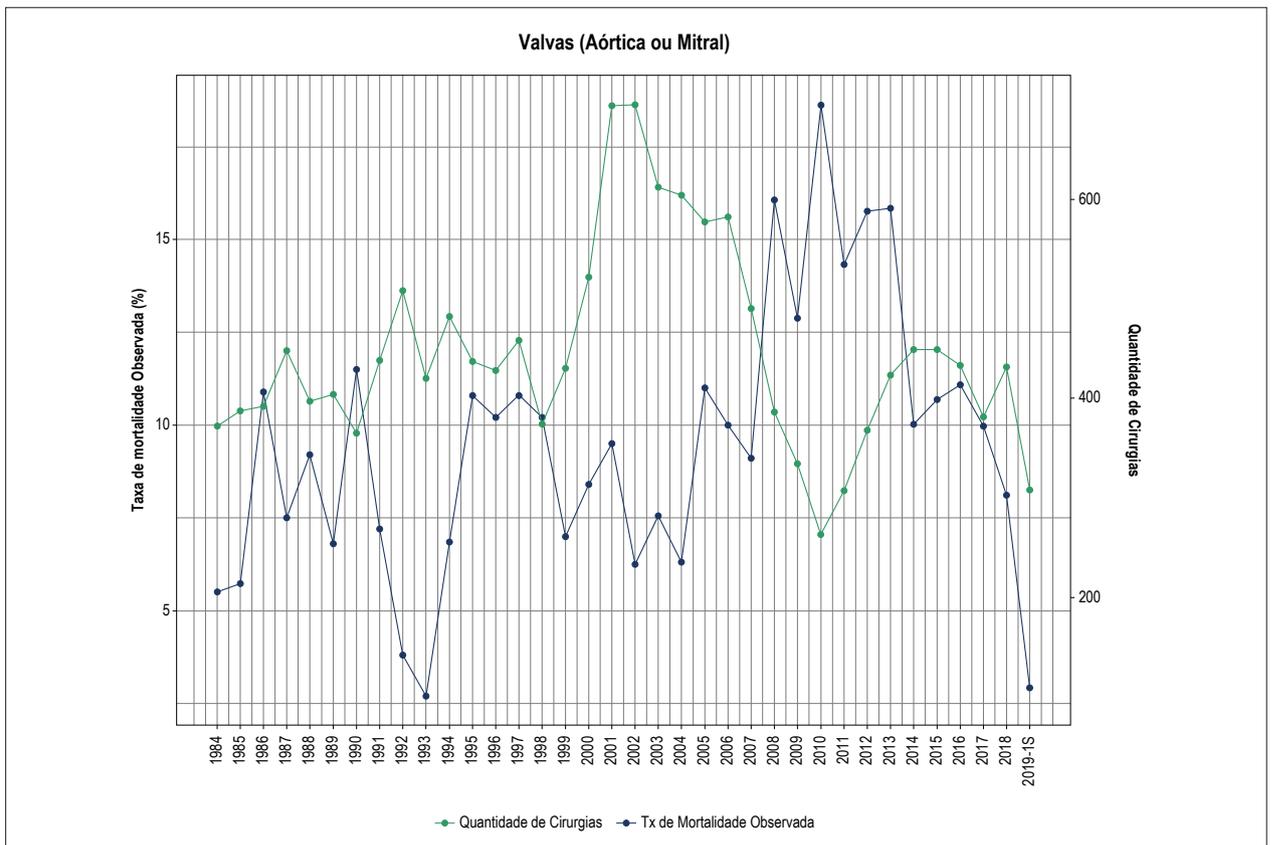


Figura 3 – Gráfico ano a ano do volume e da mortalidade nas Cirurgias Valvares em > 35 anos do InCor.

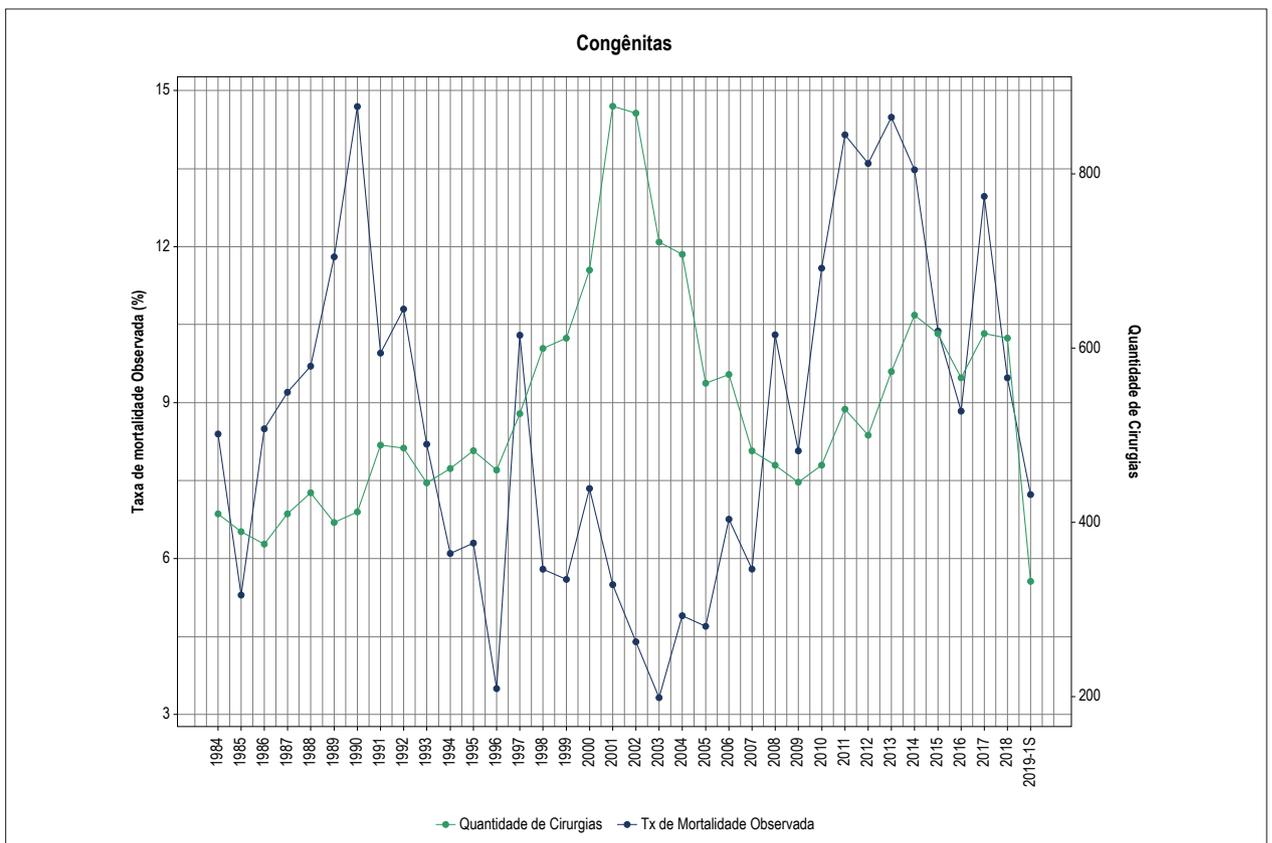


Figura 4 – Gráfico ano a ano do volume e da mortalidade nas Cirurgias de Cardiopatias Congênitas em > 35 anos do InCor.

Tabela 3 – Volume anual categorizado por tipo de Procedimento (2008 – 1S/2019)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	1S 2019
Dissecção Aguda da Aorta	42	36	54	25	19	40	78	77	72	76	72	44
Congênitas	466	446	466	530	500	573	638	617	566	617	612	332
CRM	715	660	607	634	665	583	611	622	547	523	554	381
CRM + Valva	76	68	65	68	79	88	89	62	40	67	46	39
Valva Aórtica	176	153	138	153	164	211	215	191	198	173	214	109
Valva Aórtica e Mitral	68	59	49	66	54	49	51	63	55	58	67	50
Valva Mitral	210	181	125	154	204	212	234	258	235	208	217	199

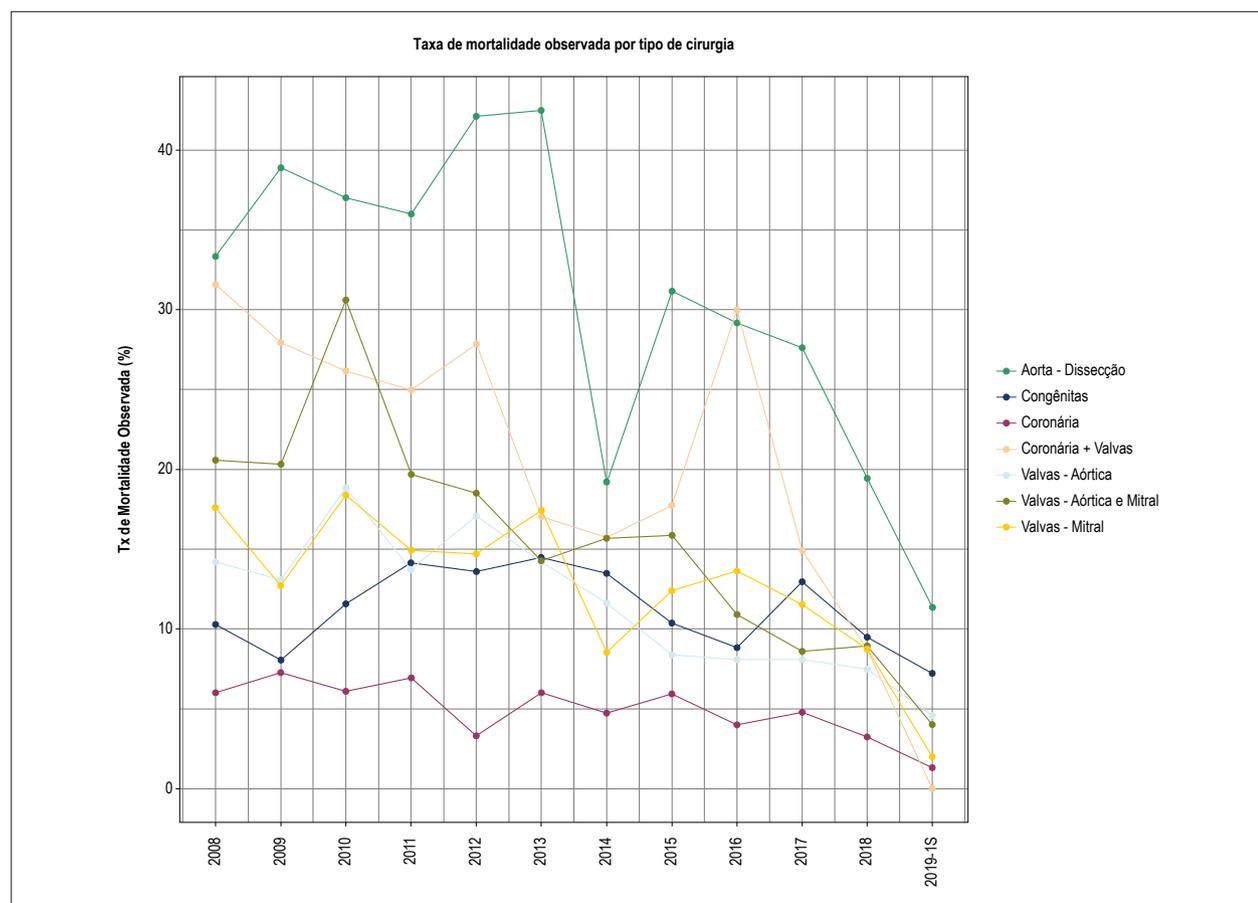


Figura 5 – Gráfico ano a ano do volume e da mortalidade dos procedimentos mais complexos e mais realizados na cirurgia cardiovascular desde 2008.

melhor os resultados e a direcionar melhor suas estratégias. Conseqüentemente, em 2016, o InCor, tendo amadurecido a cultura dos dados, convergiu suas ações de melhoria através do estabelecimento do seu PMCQ.<sup>9</sup>

Esta análise foi realizada com 105.599 cirurgias cardiovasculares e podemos ver que, desde 1984, o volume cirúrgico anual somente cresceu, sendo que o maior aumento aconteceu no 3º período. A taxa anual de óbitos aumentou progressivamente até o 4º período. O crescimento importante do volume cirúrgico, entre o 2º e 3º períodos (35%), fez com que o aumento na taxa da mortalidade fosse insignificante (0,1%). No entanto, a queda importante do volume cirúrgico

no 4º período (22,7%) fez com que a taxa de mortalidade aumentasse significativamente (2,9%). Embora o retorno do crescimento do volume cirúrgico do 4º para o 5º período (6,7%) não tenha sido significativo, a taxa de mortalidade caiu significativamente (2,8%). De qualquer forma, desde o início até o período atual do InCor, houve um aumento significativo do volume cirúrgico (47,9%), com queda da taxa de mortalidade (0,8%).

A queda significativa no volume cirúrgico global do período 4 esteve relacionada diretamente com a queda significativa do volume cirúrgico em todos os subgrupos, à exceção do subgrupo da arritmia. Esse foi o dado mais notório no

grupo das CRM, muito provavelmente em decorrência da explosão de procedimentos percutâneos, como a angioplastia coronariana.<sup>17</sup> Além disso, novas evidências mudaram a prática do tratamento das doenças cardiovasculares, através dos avanços no tratamento medicamentoso<sup>18</sup> e da precisão na indicação dos tratamentos cirúrgicos.<sup>19</sup> Aqui, o papel da ciência é equilibrar e ajustar o cenário em benefício dos melhores resultados para os pacientes.

A diminuição do volume das CRM foi significativa entre o 3º e 4º período (42,3%). No entanto, podemos dizer que ele parou de cair, uma vez que, entre o 4º e 5º períodos, a queda foi de apenas 6,4% ( $p = 0,21$ ). Podemos observar que, mesmo que o maior volume de CRM tenha acontecido no 3º período, a taxa de mortalidade também aumentou (0,5%). Embora não tenha sido significativo, isso mostra o aumento do número de óbitos nesse período. Como descrito acima, a incorporação dos escores de risco na nossa prática aconteceu somente no início do 4º período, o que pode explicar, em parte, os resultados observados. Com isso, a queda de 42,3% no volume das CRM no 4º período penalizou, sem dúvida, a taxa de mortalidade, que alcançou 5,78% ( $p = 0,01$ ). O que fica claro é que, mesmo que a diminuição do volume não tenha sido importante, no 5º período, a taxa de mortalidade caiu 2,6% ( $p = 0,0001$ ). Olhando para a Figura 2, podemos identificar que a taxa de mortalidade nas CRM alcançou 1% em 2019, uma marca histórica e muito próxima dos resultados dos melhores centros do mundo.<sup>20</sup>

O volume de Cirurgias Valvares, que vinham também num aumento progressivo, sofreu uma queda significativa no 4º período (37,6%), com aumento significativo da mortalidade (5,5%). No entanto, no 5º período, o volume cresceu 24,9% ( $p = 0,20$ ) e houve queda de 6,5% na taxa de mortalidade ( $p = 0,0001$ ). Como mostram os dados, isso não é explicado somente pelo aumento do volume, mas sim, pela melhoria contínua dos resultados, que alcançaram, em 2019, uma mortalidade de 2% na cirurgia da valva mitral e de 5% na cirurgia da valva aórtica. Essa última deverá continuar caindo com o aumento do encaminhamento dos casos mais graves para o implante percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI).

No grupo das cirurgias congênitas, houve também uma queda significativa do volume cirúrgico no 4º período (22,7%), o que pode ter influenciado o aumento significativo da mortalidade (6,9%). No entanto, mesmo com um aumento pouco expressivo do volume no 5º período (16,1%), a mortalidade caiu significativamente (2,5%). Isso também reflete as implementações de melhoria contínua do grupo e do departamento de cirurgia cardiovascular que, em 2019, já alcançam uma mortalidade de 7% (Figura 4).

Nas cirurgias de arritmia, o 5º período foi bastante satisfatório porque, além de ter sido registrado um aumento significativo do volume cirúrgico (389,5%), houve redução da mortalidade em 1,2% ( $p = 0,0001$ ).

Em relação aos procedimentos isolados, que vinham apresentando aumento expressivo desde 2008, por sua vez, comparamos o 4º e 5º períodos. Desse modo, observamos que os casos de Dissecção Aguda da Aorta aumentaram 66% ( $p = 0,1060$ ) e a mortalidade caiu 11,2% ( $p = 0,0016$ ).

Em 2019, os resultados já alcançam 11%, sendo que a mortalidade média dos melhores centros é  $> 20\%$ .<sup>21</sup> Vale ressaltar que vários protocolos foram estruturados em função do melhor momento para a abordagem cirúrgica e a padronização da técnica cirúrgica. Nas CRM + valva, o volume anual médio teve uma queda não significativa de 22,4% ( $p = 0,1481$ ); no entanto, houve uma queda significativa da mortalidade (12,1%). Em 2018, a mortalidade era de 8% e, em 2019, ainda não tivemos óbitos para esse procedimento associado. Na cirurgia da valva mitral, o volume anual médio aumento foi de 34,1% ( $p = 0,1535$ ), com queda na mortalidade de 6,4% ( $p < 0,0001$ ). Até o primeiro período de 2019, a mortalidade já tinha alcançado 2%. Na cirurgia da valva aórtica, o volume anual médio aumentou 14,6% ( $p = 0,1481$ ) e houve também queda significativa da mortalidade (6,7%). Em 2019, a mortalidade também seguiu uma tendência de queda, já tendo alcançado 5%. Na cirurgia associada da valva mitral e valva aórtica, o volume anual médio aumentou 22% ( $p = 0,2688$ ) e a mortalidade caiu 11,9% ( $p < 0,0001$ ). O resultado significativo na mortalidade do grupo valvar é produto também de um trabalho muito intenso para o estabelecimento de uma linha de cuidados, do ambulatório cirúrgico multidisciplinar e da padronização das técnicas cirúrgicas. Além disso, trata-se de uma população de alto risco, com 56% de pacientes reumáticos, 75% de pacientes em classe funcional III e IV e 31% de reoperações.<sup>22</sup>

A finalidade desta análise é mostrar a evolução da cirurgia cardiovascular num dos centros com maior volume cirúrgico da América Latina, onde  $> 80\%$ <sup>23</sup> dos pacientes são do Sistema Único de Saúde, o que o faz com que o InCor seja um hospital de referência, que trabalha de portas abertas para todo tipo de encaminhamento de pacientes e procedimentos. Certamente, a queda do volume cirúrgico no 4º período penalizou a mortalidade num cenário que ainda focava no volume cirúrgico, uma vez que há evidências de que a melhora da mortalidade, em função do volume, foi dando lugar à melhora através dos PMCQ,<sup>24,25</sup> inclusive em hospitais universitários, como seria o nosso caso,<sup>26</sup> e em diversas partes do mundo.<sup>27,28</sup>

Dentro do pacote de medidas do PMCQ do InCor, mencionado previamente, cabe destacar a implementação do InCor *Checklist*. Esse projeto foi iniciado em 2014, mas foi somente a partir de 2016 que ele passou a ser obrigatoriamente realizado para todas as cirurgias. Os projetos de pesquisa dentro da área de Qualidade e Segurança favoreceram parcerias financiadas pela FAPESP, como a parceria com o Hospital de Fuwai, na China, e a parceria do REPLICCAR II com o Departamento de Saúde Pública da Universidade de Harvard ([www.repliccar.com.br](http://www.repliccar.com.br)).

Sem dúvida, o maior desafio deverá ser a sustentabilidade e, mais ainda, a melhoria contínua dos resultados. Para atingir esse fim, estratégias que visam à diminuição da morbidade, à otimização dos processos para diminuição do tempo de internação e que foquem no aumento da experiência do paciente são necessárias. Programas como esse poderiam ser escalonados no Brasil, focando na padronização e estruturação contínua de práticas de qualidade, independentemente do volume cirúrgico.

### Limitações

Podemos citar 3 limitações do presente estudo: 1) Trata-se de um estudo unicêntrico e retrospectivo, o que dificulta a generalização dos resultados. No entanto, o grande volume cirúrgico e a existência de um registro institucional, que se aperfeiçoa com o tempo, minimizam esse viés. 2) A falta de estratificação dos pacientes em função do risco dificulta entender se a diminuição na mortalidade cirúrgica estaria mais relacionada com uma maior proporção de pacientes de baixo risco. Foi feita uma subanálise dos períodos mais recentes, de 2013 até 2019, e encontramos diminuição significativa da mortalidade, sem diferenças no volume cirúrgico e no risco estimado pelo EuroSCORE II. 3) O PMCQ se consolidou em 2016, mas ações de melhoria remontam ao ano de 2007. De fato, ações isoladas vêm ocorrendo desde 2007, mas a formulação e estruturação do PMCQ foram estabelecidas entre 2015 e 2016. Na prática, podemos dizer que o pacote de ações convergiu em 2016, o que explica a redução da mortalidade para todos os grupos.

### Conclusão

Embora haja uma tendência recente ao aumento dos volumes cirúrgicos, exceto no tocante à CRM, ficou clara a redução significativa da mortalidade cirúrgica geral e nos grupos analisados. A consolidação do PMCQ do InCor esteve associada à diminuição progressiva da mortalidade cirúrgica, o que corrobora as evidências, independente do cenário ou região. Após a consolidação do PMCQ, as taxas de mortalidade se aproximaram a dos padrões internacionais.

### Referências

1. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2019 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(1):24-32.
2. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister K, Edwards FH, Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, et al. A decade's experience with quality improvement in cardiac surgery using the Veterans Affairs and Society of Thoracic Surgeons national databases. *Ann Surg.* 2001;234(4):464-74.
3. Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, Silveira LM, Colosimo EA, Lopes do Nascimento CA. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(4):907-9.
4. Mejía OA, Lisboa LA, Dallan LA, Pomerantzeff PM, Moreira LF, Jatene FB, et al. Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet and EuroSCORE at the Heart Institute - USP. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):187-94.
5. Mejía OA, Lisboa LA, Puig LB, Moreira LF, Dallan LA, Pomerantzeff PM, et al. InCor: a simple and accurate method for risk assessment in heart surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):246-54.
6. Mejía OA, Lisboa LA, Dallan LA, Pomerantzeff PM, Trindade EM, Jatene FB, et al. Heart surgery programs innovation using surgical risk stratification at the São Paulo State Public Healthcare System: SP-SCORE-SUS STUDY. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013;28(2):263-9.
7. Furie SS, Gutierrez MA, Figueiredo J, Tachinardi U, Rebelo MS, Bertozzo N, et al. Electronic Patient Record: integrating clinical information and image data. *Rev. Bras. Eng. Biomed.* 2003;19(3):125-37.
8. Lisboa LAF, Moreira LFP, Mejia OV, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, Costa R, et al. Evolution of cardiovascular surgery at the Instituto do Coração: analysis of 71,305 surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):162-8.
9. Mejía OA, Lisboa LA, Jatene FB. Continuous quality improvement programme in cardiovascular surgery: the Latin American perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(1):4-5.
10. Hannan EL, Cozzens K, King SB 3rd, Walford G, Shah NR. The New York State cardiac registries: history, contributions, limitations, and lessons for future efforts to assess and publicly report healthcare outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2309-16.
11. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation.* 1989;79(6 Pt2):13-12.
12. Ferguson TB Jr, Peterson ED, Coombs LP, Eiken MC, Carey ML, Grover FL, et al. Use of continuous quality improvement to increase use of process measures in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(1):49-56.
13. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
14. Clark RE. The STS Cardiac Surgery National Database: an update. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(6):1376-80.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mejia OAV, Lisboa LAF, Jatene FB; Obtenção de dados: Mejia OAV, Lisboa LAF, Arita ET; Análise e interpretação dos dados: Mejia OAV, Lisboa LAF, Caneo LF, Brandão CMA, Dias RR, Costa R, Jatene MB, Pomerantzeff PMA, Dallan LAO, Jatene FB; Análise estatística e Redação do manuscrito: Mejia OAV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lisboa LAF, Caneo LF, Arita ET, Brandão CMA, Dias RR, Costa R, Jatene MB, Pomerantzeff PMA, Dallan LAO, Jatene FB.

### 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.

15. Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, et al. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1146-52.
16. Kappetein AP. The bright future of cardiothoracic and vascular surgery: the role of EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(1):211-4.
17. Ricciardi R, Virnig BA, Ogilvie JW Jr, Dahlberg PS, Selker HP, Baxter NN. Volume-outcome relationship for coronary artery bypass grafting in an era of decreasing volume. *Arch Surg.* 2008;143(4):338-44.
18. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122(10):949-57.
19. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
20. LaPar DJ, Filardo G, Crosby IK, Speir AM, Rich JB, Kron IL, et al. The challenge of achieving 1% operative mortality for coronary artery bypasses grafting: a multi-institution Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2686-96.
21. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation.* 2018;137(17):1846-60.
22. Casalino R, Tarasoutchi F, Spina G, Katz M, Bacelar A, Sampaio R, et al. EuroSCORE models in a cohort of patients with valvular heart disease and a high prevalence of rheumatic fever submitted to surgical procedures. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118357.
23. Piegas LS, Bittar OJ, Haddad N. Myocardial revascularization surgery (MRS): results from National Health System (SUS). *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):555-60.
24. Stamou SC, Turner SL, Stiegel MR, Reames MK, Skipper E, Watts LT, et al. Quality improvement program decreases mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(2):494-9.
25. Shahian DM, O'Brien SM, Normand SL, Peterson ED, Edwards FH. Association of hospital coronary artery bypass volume with processes of care, mortality, morbidity, and the Society of Thoracic Surgeons composite quality score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):273-82.
26. Kurlansky PA, Argenziano M, Dunton R, Lancey R, Nast E, Stewart A, et al. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):287-93.
27. Miyata H, Motomura N, Murakami A, Takamoto S, Japan Cardiovascular Surgery Database. Effect of benchmarking projects on outcomes of coronary artery bypass graft surgery: challenges and prospects regarding the quality improvement initiative. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1364-69.
28. Hu S, Zheng Z, Yuan X, Wang Y, Normand SL, Ross JS, et al. Coronary artery bypass graft: contemporary heart surgery center performance in China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):214-21.



## Como Saber se uma Mudança é uma melhoria? O (Não Tão) Novo Conhecimento Científico que todo Médico deve Aprender, Dominar e Liderar

*How Do We Know a Change is an Improvement? The (Not So) New Scientific Knowledge Every Physician Should Learn, Master and Lead*

Alexandre Siciliano Colafranceschi<sup>1,2,3</sup> 

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Pró Cardíaco,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Análise de >100.000 Cirurgias Cardiovasculares Realizadas no Instituto do Coração e a Nova Era com Foco nos Resultados*

Os cirurgiões cardiotorácicos têm uma rica história de melhora da qualidade e um forte caráter de transparência e inovação, permitindo a rápida difusão de padrões, técnicas e referências em todo o mundo. A nível nacional, poucas especialidades médicas contribuíram tanto para o desenvolvimento do conhecimento quanto a cirurgia cardíaca brasileira. Desde o trabalho intenso desenvolvido por décadas por cirurgiões pioneiros como Euryclides Zerbini e Adib Jatene até os líderes mais contemporâneos da área, o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor – está definitivamente no coração desta jornada.<sup>1</sup> Nesta edição da Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o trabalho de Mejia et al.,<sup>2</sup> tem o mérito de levar em consideração a evolução do número de cirurgias cardiovasculares realizadas no InCor durante um período de 35 anos. O número total é notável: foram analisados mais de 100.000 procedimentos de coração aberto. Afinal, o número médio de procedimentos/ano é 2.964, – ou mais de 11 procedimentos por dia de trabalho. Destaca-se o fato de o número total de procedimentos estar aumentando, principalmente devido ao aumento das cirurgias valvares e à correção das cardiopatias congênitas. Além disso, há uma redução de 7% no volume de cirurgias de revascularização do miocárdio no mais recente período estudado.

Além de descrever o volume de procedimentos cirúrgicos de diferentes doenças cardiovasculares ao longo de cinco períodos diferentes durante os 35 anos de dados, outro objetivo do estudo de Mejia et al.,<sup>2</sup> foi avaliar o impacto das ações realizadas de um programa de melhoria contínua da qualidade na mortalidade por cirurgia cardiovascular. Não está claro, no entanto, como os períodos foram selecionados para as análises.

### Palavras-chave

Procedimentos Cirúrgicos Cardiovasculares/tendências; Melhoria da Qualidade; Segurança do Paciente; Mortalidade Hospitalar; Banco de Dados.

**Correspondência:** Alexandre Siciliano Colafranceschi •

Instituto Nacional de Cardiologia - Cirurgia Cardíaca - Rua das Larangeiras, 374. CEP 22240-002, Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: alexandre.siciliano@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200249>

A iniciativa de melhora da qualidade no InCor, denominada “Programa de Melhora Contínua da Qualidade” (PMCQ), foi consolidada em 2016 com uma clara missão de diminuir a mortalidade cirúrgica operatória cardiovascular. Ela faz parte da Unidade Cirúrgica de Qualidade e Segurança do Paciente Cirúrgico (UCQSP) como um departamento da Divisão Cirúrgica Cardiovascular do InCor. De acordo com os autores, esta unidade visa apoiar a construção da cultura de segurança, promover a transparência, padronizar o treinamento, melhorar o trabalho das equipes e monitorar o desempenho cirúrgico.<sup>2</sup>

Quando o InCor visa apoiar a construção de uma cultura de segurança, fica claro que eles estão na direção certa. Como afirma Robert Lloyd,<sup>3</sup> vice-presidente do *Institute for Healthcare Improvement*, “Qualidade” não é um departamento. Uma organização só fará melhorias significativas e sustentáveis quando as pessoas em todos os níveis sentirem um desejo e uma responsabilidade compartilhados para melhorar processos e resultados todos os dias.

Após a análise dos dados, os autores concluíram que houve uma diminuição significativa da mortalidade operatória (mais próxima dos padrões internacionais) nos grupos estudados após a implementação do programa de melhora da qualidade no InCor. A questão que permanece é, como sabemos que as alterações feitas após a consolidação do PMCQ resultaram em uma melhoria na mortalidade cirúrgica?

Dirigir esforços na coleta, análise e aplicação de dados dos resultados cirúrgicos a fim de melhorar a qualidade e reavaliar condutas e procedimentos é fundamental para as iniciativas de melhora da qualidade. Entretanto, misturar medidas de prestação de contas ou pesquisa com medidas de melhora é contraproducente.<sup>4</sup>

Os conceitos modernos de Melhora de Qualidade (QI, *Quality Improvement*) tiveram sua origem nas medidas do Controle Estatístico de Processo (CEP), desenvolvidas por Walter Shewart na década de 1920. O casamento dessas técnicas com uma filosofia de gerenciamento geral de Edwards Deming, Joseph Juran e outros resultou no movimento da qualidade, conhecido por vários termos e acrônimos (TQM - Total Quality Management, CQI - *Continuous Quality Improvement*, etc.). Embora tenham

chegado mais tarde à área de cuidados médicos do que em outros campos, os conceitos de QI proliferaram rapidamente aqui através dos esforços de Berwick e outros.<sup>5</sup>

A melhora da qualidade requer o uso de dados para aprender e prever o desempenho futuro (em oposição ao que aconteceu no passado, conforme revelado pelos dados de prestação de contas e pesquisa). Em relação à melhora, é fundamental entender que todo processo tem uma variação inerente que se deseja entender. A compreensão dos termos processo e variação, além de desenvolver o pensamento do processo, é fundamental para entender como melhorar alguma coisa.

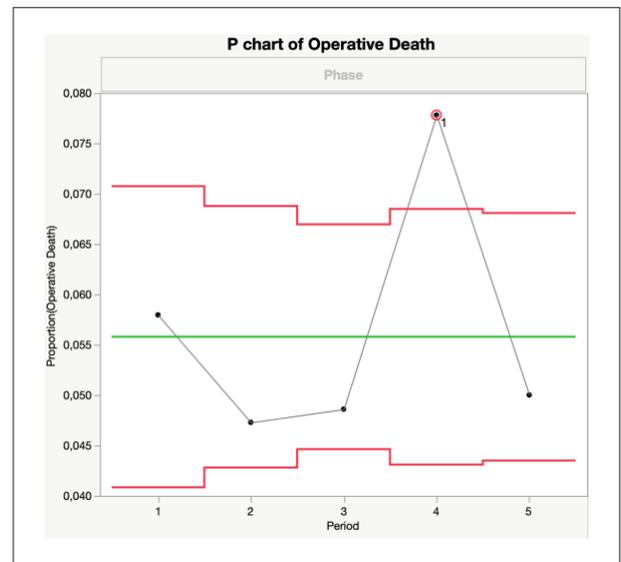
O cuidado cirúrgico cardiotorácico contemporâneo é um processo complexo, envolvendo técnicas e equipamentos sofisticados, profissionais de saúde com níveis variados de capacidade e pacientes de alto risco. Os cirurgiões trabalham em ambientes críticos de segurança, onde a complexidade do cuidado e os fatores de risco dos pacientes aumentam exponencialmente o potencial para danos significativos. O sistema projetado de cuidado a pacientes cirúrgicos fornece resultados que variam ao longo do tempo, independentemente de serem bem-sucedidos ou não. Como seres humanos e sistemas mal projetados são vulneráveis a erros, uma avaliação crítica de nossos sistemas de cuidado é essencial para que a melhora continue.<sup>6</sup>

A variação em uma medida de qualidade pode resultar de *causas comuns* – causas esperadas que são inerentes ao sistema. Também pode ser derivada de *causas especiais* – causas não naturais que não fazem parte do sistema, mas surgem devido a circunstâncias específicas.

Existem muitas maneiras de apresentar e analisar dados. Para os esforços de melhoria, um *gráfico de controle* (Figura 1) ajuda a distinguir entre causas comuns e especiais de variação. Ele inclui um limite de controle superior e um de controle inferior marcado acima e abaixo da linha média. Variações dentro desses limites são esperadas e atribuídas a causas comuns; a variação além desses limites sugere causas especiais.<sup>7</sup>

Em um sistema estável, apenas causas comuns afetam os resultados. A variação é previsível dentro dos limites estatisticamente estabelecidos. Em contraste, em um sistema instável, os resultados são afetados por causas comuns e causas especiais. Nesse caso, a variação é imprevisível. Se o processo é estável e a variação é previsível, é possível prever o resultado futuro para o sistema que está sendo observado em tempo real, o que o torna adequado para os esforços de melhoria. Os *gráficos de controle* também podem ser utilizados para identificar sinais precoces de sucesso em um projeto de melhoria e monitorar um processo para garantir que ele esteja mantendo os ganhos advindos de um esforço de melhora da qualidade. Como um *gráfico de execução*, ajuda a determinar se as alterações feitas estão levando a melhoras. O ponto aqui é que os esforços de melhoria só podem ser feitos em sistemas estáveis.<sup>7</sup>

Os dados extraídos do manuscrito original em suas tabelas 1 e 2 (volume total de procedimentos e índice total de óbitos operatórios ao longo de diferentes períodos de tempo) foram utilizados para criar um gráfico de controle, como na Figura 1. As técnicas de controle estatístico de processo (CEP)



**Figura 1** - Gráfico P de morte operatória. Dados obtidos das tabelas 1 e 2 do manuscrito original. A linha média está em verde. Os limites de controle superior e inferior estão em vermelho. Os pontos representam o índice de óbito operatório para o período especificado. Os pontos são conectados em uma linha preta que mostra variação. A morte operatória no período 4 está além do limite superior de controle (como marcado em um círculo vermelho), sugerindo uma causa especial no processo de cuidado nesse período de coleta de dados.

oferecem um papel eficaz no monitoramento do desempenho hospitalar, como taxa de mortalidade.<sup>6</sup> De acordo com essa análise, o sistema sendo utilizado para esforços de melhoria no trabalho de Mejia et al.,<sup>2</sup> é um sistema instável e o resultado (morte operatória) é afetado por causas comuns e especiais. Como a variação é imprevisível em um sistema instável, as alterações do PMCC no InCor não podem ser atribuídas à melhora na mortalidade operatória total do período 4 para o período 5. De fato, utilizando a metodologia CEP, não há diferença na mortalidade operatória entre os períodos 1, 2, 3 e 5. A mortalidade operatória no InCor tem variado próximo aos padrões internacionais desde que começaram a coletar esses dados. Uma causa especial no período 4 aumentou a mortalidade operatória além do limite superior de controle, o que a tornou estatisticamente diferente do período 5, quando métodos estatísticos de pesquisa foram utilizados para analisar um esforço de melhoria.

As organizações de saúde utilizam os dados para entender seu desempenho – embora nem sempre o façam com eficácia.<sup>4</sup> É importante observar que a equipe de melhoria da qualidade visualiza e busca utilizar dados referentes à variação nos processos de assistência à saúde de maneira diferente daquela dos pesquisadores de serviços de saúde. Onde a melhoria da qualidade prática e em tempo real é a meta, a própria variação precisa ser examinada em tempo real para responder às perguntas: 1- Estamos melhorando? E 2- Onde podemos melhorar?<sup>4</sup> Assim, os dados de desempenho “just-in-time” são essenciais para o uso efetivo dos dados de variação, e o foco está na criação de processos estáveis e no aprendizado de variações por causas especiais. Por outro lado, os pesquisadores de serviços de saúde levantam a questão: A causa B? (se as outras coisas forem iguais), muitas

vezes considerando a visão de longo prazo para examinar dados de vários anos e buscando eliminar variações de causas especiais e testar a significância.<sup>8</sup> Essas diferentes perspectivas podem levar administradores e pesquisadores da saúde a olharem para os mesmos resultados e chegarem a conclusões muito diferentes sobre sua significância e as ações que devem ser tomadas em resposta.<sup>4</sup>

Aprender rapidamente com os erros faz parte das teorias da melhoria e, embora não tenha sido comprovada a melhoria na mortalidade operatória atribuída às ações tomadas após a consolidação do PMCQ, o esforço contínuo de melhoria da qualidade no InCor está longe de ser malsucedido. A iniciativa do PMCQ no InCor deve ser seguida por outros. O InCor não apenas foi pioneiro e dominou a academia de cirurgia cardíaca no país. Sua liderança no campo continua a mudar nossas próprias perspectivas sobre o que significa ser um cirurgião cardíaco contemporâneo dentro de um sistema. O InCor está nos ajudando a

refletir sobre a visão tradicional de que os resultados dos pacientes estão relacionados apenas à habilidade técnica do cirurgião para uma estrutura em evolução e mais ampla, na qual os resultados da assistência à saúde são afetados por uma infinidade de fatores em processos e ambiente altamente integrados e complexos. Como médicos (e cirurgiões) estão envolvidos em quase todos os processos importantes de assistência à saúde, é um desperdício tentar melhorar os processos de assistência à saúde sem eles.<sup>5</sup> Ainda é necessário que o cirurgião aprenda, domine e lidere a incorporação de novas tecnologias e as habilidades técnicas para cuidar dos pacientes. Contemporaneamente, entretanto, isso não é suficiente para melhorar os resultados. Chegou a hora dos cirurgiões cardiotorácicos (e de todos os médicos) refletirem sobre seus próprios propósitos pessoais de serem profissionais de saúde e aprenderem, dominarem e liderarem o (não tão) novo conhecimento científico para melhoria dos processos assistenciais dos pacientes.

## Referências

1. Braille D, Gomes CJ. Evolution of cardiovascular surgery: the Brazilian saga. A history of work, pioneering experience and success. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):151-2.
2. Mejia OAV, Lisboa LAF, Canejo FF, Arita E T, Brandão CMA, Dias RR, et al. Análise de >100.000 cirurgias cardiovasculares realizadas no Instituto do Coração e a nova era com foco nos resultados. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):603-612.
3. Solberg LI, Mosser G, McDonald S. *The Three Faces of Performance Measurement: Improvement, Accountability, and Research. The Joint Commission Journal on Quality Improvement.* 19(7);23(3):135-47.
4. Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. *N Engl J Med.* 1989;320(1):53-6.
5. Sanchez, JÁ; Ferdinand, FD; Fann, JI. Patient Safety in Cardiothoracic Surgery. An Overview. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):426-33.
6. Suman GS, Prajapati D. Control chart applications in healthcare: a literature review. *Int J Metrol Qual Eng.* 2018;9(5):1-21.
7. Neuhauser D, Provost L, Bergman B. The meaning of variation to healthcare managers, clinical and health-services researchers, and individual patients. *BMJ Qual Saf.* 2011 Apr;20(Suppl 1):i36-40.



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

# O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico Tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca

*Ser49Gly Beta1-Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure*

Felipe Neves de Albuquerque,<sup>1,2</sup> Andrea Araujo Brandão,<sup>1</sup> Dayse Aparecida Silva,<sup>3</sup> Ricardo Mourilhe Rocha,<sup>1</sup> Marcelo Imbroinise Bittencourt,<sup>1</sup> Ana Luiza Ferreira Sales,<sup>1</sup> Pedro Pimenta de Mello Spineti,<sup>1</sup> Gustavo Salgado Duque,<sup>1</sup> Lucas Rangel de Souza Azevedo,<sup>1</sup> Roberto Pozzan,<sup>1</sup> Bernardo Rangel Tura,<sup>4</sup> Denilson Campos de Albuquerque,<sup>1</sup>

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Samaritano,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Instituto de Biologia,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia – Arritmia,<sup>4</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** O papel do polimorfismo genético do receptor beta1-adrenérgico Ser49Gly (PG-Rβ1-Ser49Gly) como preditor de eventos na insuficiência cardíaca (IC) não está definido para a população brasileira.

**Objetivos:** Avaliar a relação entre PG-Rβ1-Ser49Gly e desfechos clínicos em indivíduos com IC com fração de ejeção reduzida.

**Métodos:** Análise secundária de prontuários de 178 pacientes e identificação das variantes do PG-Rβ1-Ser49Gly, classificadas como Ser-Ser, Ser-Gly e Gly-Gly. Avaliar sua relação com evolução clínica. Foi adotado nível de significância de 5%.

**Resultados:** As médias da coorte foram: seguimento clínico, 6,7 anos; idade, 64,4 anos; 63,5% de homens e 55,1% brancos. A etiologia da IC foi predominantemente isquêmica (31,5%), idiopática (23,6%) e hipertensiva (15,7%). O perfil genético teve a seguinte distribuição: 122 Ser-Ser (68,5%), 52 Ser-Gly (28,7%), e 5 Gly-Gly (2,8%). Houve relação significativa entre esses genótipos e a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) ao final do acompanhamento ( $p = 0,014$ ) com o Gly-Gly associado a NYHA menos avançada. Com relação aos desfechos clínicos, houve associação significativa ( $p = 0,026$ ) entre mortalidade e PG-Rβ1-Ser49Gly: o número de óbitos em pacientes com Ser-Gly (12) ou Gly-Gly (1) foi menor que com Ser-Ser (54). O alelo Gly teve um efeito protetor independente mantido após análise multivariada e foi associado à redução na chance de óbito de 63% ( $p = 0,03$ ; odds ratio 0,37 – IC 0,15 a 0,91).

**Conclusão:** A presença do PG-Rβ1 Gly-Gly associou-se a melhor evolução clínica avaliada pela classe funcional da NYHA e foi preditor de menor risco de mortalidade, independentemente de outros fatores, em seguimento de 6,7 anos. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):616-624)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Epidemiologia; Polimorfismo Genético; Receptores Adrenérgicos beta; Doenças Cardiovasculares; Hospitalização; Epinefrina/uso terapêutico; Cardiotoxicidade.

**Correspondência:** Felipe Neves de Albuquerque •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia - Boulevard 28 de Setembro, 77, 2º andar. CEP 20550-900, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: felipenalbuquerque@gmail.com, felipe.albuquerque@uerj.br

Artigo recebido em 20/03/2019, revisado em 04/06/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190187>

### Abstract

**Background:** The role of Ser49Gly beta1-adrenergic receptor genetic polymorphism (ADBR1-GP-Ser49Gly) as a predictor of death in heart failure (HF) is not established for the Brazilian population.

**Objectives:** To evaluate the association between ADRB1-GP-Ser49Gly and clinical outcomes in individuals with HF with reduced ejection fraction.

**Methods:** Secondary analysis of medical records of 178 patients and genotypes of GPRβ1-Ser49Gly variants, classified as Ser-Ser, Ser-Gly and Gly-Gly. To evaluate their association with clinical outcome. A significance level of 5% was adopted.

**Results:** Cohort means were: clinical follow-up 6.7 years, age 63.5 years, 64.6% of men and 55.1% of whites. HF etiologies were predominantly ischemic (31.5%), idiopathic (23.6%) and hypertensive (15.7%). The genetic profile was distributed as follows: 122 Ser-Ser (68.5%), 52 Ser-Gly (28.7%) and 5 Gly-Gly (2.8%). There was a significant association between these genotypes and mean NYHA functional class at the end of follow-up ( $p = 0.014$ ) with Gly-Gly being associated with less advanced NYHA. In relation to the clinical outcomes, there was a significant association ( $p = 0.026$ ) between mortality and GPRβ1-Ser49Gly: the number of deaths in patients with Ser-Gly (12) or Gly-Gly (1) was lower than in those with Ser-Ser (54). The Gly allele had an independent protective effect maintained after multivariate analysis and was associated with a reduction of 63% in the risk of death ( $p = 0.03$ ; Odds Ratio 0.37 – CI 0.15–0.91).

**Conclusion:** The presence of β1-AR-GP Gly-Gly was associated with better clinical outcome evaluated by NYHA functional class and was a predictor of lower risk of mortality, regardless of other factors, in a 6.7-year of follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):616-624)

**Keywords:** Heart Failure/mortality;Epidemiology; Polymorfism, Geetic; Receptors,Adrenergic, beta; cardiovascular Diseases; Hospitalization; Epinephrine/therapeutic use; Cardiotoxicity

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

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é atualmente a principal causa de internação por doenças do sistema circulatório no Sistema Único de Saúde (SUS): foram 202 mil pacientes hospitalizados em 2018 com custo de 311 milhões de reais.<sup>1</sup>

A estratégia atual com parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem para prever seu prognóstico é limitada. Sua história natural é imprevisível mesmo em pacientes fenotipicamente semelhantes.

O arsenal terapêutico é capaz de reduzir a sua mortalidade em até 60%,<sup>2</sup> mas a resposta a esses fármacos é heterogênea. Foi demonstrado que a natureza genética contribui para essa variabilidade.<sup>3-5</sup>

Na fisiopatologia da IC, o papel do sistema nervoso simpático (SNS) está bem estabelecido. O receptor cardíaco beta-adrenérgico do tipo 1 (Rβ1) é a principal estrutura responsável por mediar os efeitos da epinefrina. A estimulação sustentada desse sistema determinará múltiplos efeitos deletérios,<sup>3</sup> destacando-se a cardiotoxicidade.<sup>6</sup>

Assim, foram descritas algumas variantes genéticas que modificavam a atividade desse receptor. Um polimorfismo genético (PG) foi identificado na posição 145 do nucleotídeo que resultava em substituição da serina por glicina na posição 49 do aminoácido – o PG Ser49Gly do Rβ1 (PG-Rβ1-Ser49Gly).<sup>7</sup>

O PG-Rβ1-Ser49Gly foi associado a uma interferência dramática na função do Rβ1. O alelo Gly determinou maior redução no seu número (*down-regulation*) quando comparado ao alelo Ser.<sup>6,7</sup> Na IC, pela exposição contínua à epinefrina, essa disfunção poderia ser clinicamente relevante. Na prática, essa mutação genética determinaria uma dessensibilização com um interessante bloqueio adrenérgico intrínseco.<sup>8</sup>

Assim, no contexto da IC, tivemos algumas publicações analisando o PG-Rβ1-Ser49Gly em cenários como: risco de IC,<sup>3,9-11</sup> resposta a betabloqueador,<sup>6,12</sup> desfechos ecocardiográficos,<sup>13</sup> capacidade funcional,<sup>14</sup> arritmia cardíaca<sup>10,15</sup> e desfechos clínicos.<sup>7,16,17</sup> Esses estudos compartilham um baixo

número de pacientes e apresentam alguns achados divergentes. Em geral, o alelo Gly foi associado a uma melhor evolução clínica;<sup>7,17</sup> no entanto, observou-se uma potencial influência da etnia sobre esses genótipos, invertendo esse comportamento benigno em algumas populações.<sup>9</sup> Por essas razões, o papel desse genótipo permanece em aberto.

Portanto, é fundamental a análise do comportamento desse PG em uma população brasileira com características étnicas próprias, a fim de estabelecer o padrão desse PG para essa população aumentando a nossa (pequena) base de dados de genética atual.<sup>10,16</sup>

Este trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre os genótipos do Ser49Gly e desfechos clínicos maiores, tais como internação por IC e óbito em indivíduos com IC com fração de ejeção reduzida.

### Métodos

#### Delineamento do estudo

Estudo longitudinal de uma coorte de pacientes. Coletou-se informação do prontuário médico entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018, desde o início do seu acompanhamento. Todos foram atendidos na mesma clínica de IC de um hospital universitário.

#### População do estudo

Trata-se de uma série de casos acompanhados por 6,7 anos, sendo incluídos de forma consecutiva 178 pacientes (113 homens e 65 mulheres) com diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida, caracterizando-se uma amostra por conveniência.

#### Crítérios de inclusão

Pacientes com mais de 18 anos de idade, com IC sintomática (definida pelos Critérios de Framingham), disfunção ventricular sistólica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 50\%$  no ecocardiograma bidimensional.

### Critérios de exclusão

Pacientes com *status* clínico desconhecido no final do trabalho.

## Método

### Análise estatística

A análise estatística é feita por meio do programa SPSS para Mac versão 25. Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de rejeição da hipótese de nulidade e intervalo de confiança (IC) de 95%. Todas as variáveis contínuas apresentadas nas comparações tiveram distribuição normal e as medidas de tendência central e dispersão foram expressas, respectivamente, como média  $\pm$  desvio padrão. Variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas n (%).

Foram utilizados os seguintes testes estatísticos: ANOVA One-Way, complementado pelo teste de Tukey, Chi-quadrado e Regressão Logística. Foram utilizados o teste de Levene e Kolmogorov-Smirnov para avaliar a homogeneidade das variâncias. Quando não houve homogeneidade das variâncias, foi empregado o teste Kruskal-Wallis para comparar as médias de três ou mais amostras independentes e Mann-Whitney para até duas amostras independentes.

A regressão logística binária foi utilizada para a avaliação dos desfechos clínicos estudados. Inicialmente, para a análise univariada, foram avaliadas as variáveis isoladamente com o objetivo de se identificar quais tinham relevância estatística. Posteriormente, na análise multivariada, essa avaliação foi feita de forma conjunta, como covariáveis. Foi considerado nível de significância de 95% para escolha de entrada e de 90% para remoção de variáveis no método de escolha "passo a passo".

### Etiologia da insuficiência cardíaca

As etiologias foram classificadas em cinco grupos: isquêmica, idiopática, hipertensiva, alcoólica e outras. A definição da etiologia era responsabilidade do médico assistente da clínica de IC, segundo critérios descritos previamente.<sup>18</sup>

### Parâmetros clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos

A cor da pele foi indicada pelo médico assistente e classificada em branca, preta ou parda. A classe funcional foi determinada de acordo com a NYHA, no início e no final do acompanhamento. O registro de óbito era extraído do prontuário médico e, na sua ausência, uma busca ativa era iniciada por meio de prontuário eletrônico, telefone ou bancos de dados de certidões de óbito disponíveis na internet.

Foram considerados os exames laboratoriais mais recentes para análise estatística.

Todos os indivíduos foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) e analisados quanto a duração do QRS, presença de bloqueio de ramo esquerdo e fibrilação atrial.

### Variáveis ecocardiográficas

Os parâmetros avaliados foram: diâmetro sistólico de VE, diâmetro diastólico de VE e fração de ejeção de VE. Foram utilizados dois exames: no início e no final do acompanhamento.

### Genotipagem

A genotipagem foi realizada por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase e restrição da extensão do fragmento (PCR-RFLP) para o gene do R $\beta$ 1: polimorfismo 49Ser>Gly. Os detalhes desses procedimentos seguiram literatura específica.<sup>19</sup>

Todos os indivíduos foram testados para a presença dos alelos Ser (selvagem e mais comum) e Gly (recessivo). A partir desses alelos, eles foram classificados em Ser-Ser, Ser-Gly e Gly-Gly.

As frequências gênicas e haplotípicas foram testadas para o equilíbrio de Hardy Weinberg<sup>20</sup> utilizando o *software* ARLEQUIN versão 2000.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto em 16 de dezembro de 2009. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os pacientes.

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

## Resultados

### Características da população do estudo total e pelos PG-R $\beta$ 1

As características gerais da população estão expostas na Tabela 1. É possível destacar: média de idade de 64,4  $\pm$  12,8 anos (variação: 24 a 93 anos), maior prevalência de homens, cor da pele branca e de etiologia isquêmica.

O tempo de acompanhamento médio na clínica de IC foi 6,7  $\pm$  4,4 anos.

Quanto ao perfil genético, o alelo Ser ocorreu 295 vezes (82,8%), enquanto o Gly, 61 vezes (17,2%). Com relação aos genótipos, 122 (68,5%) foram classificados como o Ser-Ser, 51 (28,7%) Ser-Gly e apenas 5 (2,8%) como Gly-Gly.

É possível destacar a diferença significativa ( $p = 0,003$ ) entre os PG-R $\beta$ 1 e a cor da pele observada: houve maior prevalência de brancos entre aqueles com genotipagem Ser-Ser e praticamente um equilíbrio entre brancos e pardos com Ser-Gly como destacado na Tabela 1.

A população estava em equilíbrio genético segundo o teorema de Hardy-Weinberg.<sup>20</sup>

Não houve diferenças significativas entre os genótipos para as características clínicas, da classe funcional NYHA inicial, eletrocardiográficas, ecocardiográficas, laboratoriais ou do tratamento medicamentoso conforme representado na Tabela 1.

### Evolução clínica

Os dados sobre os desfechos clínicos estão representados na Tabela 2.

O genótipo do R $\beta$ 1 apresentou uma relação significativa com a classe funcional da NYHA final ( $p = 0,014$ ), com o Ser-Ser associado à classe funcional mais avançada. Dos dezoito pacientes em NYHA IV, o Ser-Ser foi observado em 88,9% dos casos. O PG Ser-Gly foi responsável pelos outros dois casos. Todos os cinco pacientes com genótipo Gly-Gly evoluíram com NYHA I ou II ao final do seguimento.

Tabela 1 – Características da população do estudo total e pelos PG-Rβ1

Variável clínica <sup>a</sup>	Total	Polimorfismo genético receptor 1 Ser49Gly			p	
		Ser-Ser (n = 122)	Ser-Gly (n = 51)	Gly-Gly (n = 5)		
Homens n (%)	113 (63,5)	79 (64,8)	31 (60,8)	3 (60,0)	0,873	
Seguimento (anos)	6,7 ± 4,4					
Tempo de IC (anos)	8,9 ± 6,1					
Idade (anos)	64,4 ± 12,8					
Cor da pele n (%)	Branca	98 (55,1)	76 (62,3)	22 (43,1)	0,0	0,003
	Preta	28 (15,7)	20 (16,4)	6 (11,8)	2 (40,0)	
	Parda	52 (29,2)	26 (21,3)	23 (45,1)	3 (60,0)	
	DAC	56 (31,5)	43 (35,2)	12 (23,5)	1 (20,0)	0,093
Etiologia n (%)	Idiopática	42 (23,6)	27 (22,1)	13 (25,5)	2 (40,0)	
	HAS	28 (15,7)	13 (10,7)	13 (25,5)	2 (40,0)	
	Álcool	19 (10,7)	12 (9,8)	7 (13,7)	0 (0,0)	
	Outras	33 (18,5)	27 (22,1)	6 (11,8)	0 (0,0)	
NYHA Inicial <sup>b</sup> n (%)	I	47 (26,6)	36 (29,8)	9 (17,6)	2 (40,0)	0,334
	II	70 (39,5)	50 (41,3)	19 (37,3)	1 (20,0)	
	III	47 (26,6)	28 (23,1)	17 (33,3)	2 (40,0)	
	IV	13 (7,3)	7 (5,8)	6 (11,8)	0 (0,0)	
Média	2,15 ± 0,9	2,05 ± 0,9	2,39 ± 0,9	2,00 ± 1,0	0,068	
FEVE inicial (%)	34,8 ± 10,7	35,3 ± 11,2	33,5 ± 8,1	37,4 ± 2,1	0,54	
HAS n (%)	134 (75,7)	88 (72,7)	42 (82,4)	4 (80,0)	0,395	
DM n (%)	60 (33,7)	39 (32,0)	19 (37,3)	2 (40,0)	0,763	
FA n (%)	41 (24,0)	29 (24,8)	12 (24,5)	0 (0,0)	0,492	
Lab	Hemoglobina (mg/dL)	13,2 ± 1,9	13,2 ± 2,0	13,1 ± 1,7	13,8 ± 2,2	0,734
	Sódio (mEq/L)	139,8 ± 3,4	139,9 ± 3,4	139,8 ± 3,3	139,0 ± 4,6	0,843
	Potássio (mEq/L)	4,47 ± 0,7	4,46 ± 0,7	4,52 ± 0,6	4,38 ± 0,5	0,836
	Creatinina (mg/dL)	1,41 ± 1,0	1,50 ± 1,1	1,23 ± 0,5	1,06 ± 0,2	0,199
Tratamento	BB n (%)	173 (97,2)	118 (96,7)	50 (98,0)	5 (100,0)	0,828
	IECA n (%)	79 (44,4)	52 (42,6)	23 (45,1)	4 (80,0)	0,255
	BRA n (%)	54 (30,3)	37 (30,3)	16 (31,4)	1 (20,0)	0,87
	Espiro n (%)	83 (46,6)	52 (42,6)	27 (52,9)	4 (80,0)	0,147
Digoxina n (%)	47 (26,4)	30 (24,6)	15 (29,4)	2 (40,0)	0,631	
Baixa adesão n (%)	81 (46,0)	52 (43,0)	27 (54,0)	2 (40,0)	0,405	
Furosemida (dose-mg)	90,8 ± 64,3	97,3 ± 66,8	81,0 ± 59,8	55,0 ± 30,0	0,22	

<sup>a</sup>As variáveis numéricas estão expressas em média ± desvio-padrão; as variáveis categóricas em [n e (%)]. PG-Rβ1: polimorfismo genético receptor β1 Ser49Gly; seguimento: tempo de seguimento; tempo IC: tempo de evolução da doença desde a data do diagnóstico; DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DM: diabetes melito; FA: fibrilação atrial; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; Hb: hemoglobina; BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima de conversão de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; Espiro: espironolactona; Lab: laboratório. †Não havia disponibilidade de dados relativos à classe NYHA inicial para 1 paciente do Grupo Ser-Ser.

Tabela 2 – Desfechos clínicos características da população do estudo total e pelos PG-Rβ1

Variável clínica*	Total	Polimorfismo genético receptor 1 Ser49Gly			p	
		Ser-Ser (n = 122)	Ser-Gly (n = 51)	Gly-Gly (n = 5)		
NYHA Final	I	68 38,2%	42 34,4%	24 47,1%	2 40,0%	<b>0,014</b>
	II	57 32,0%	45 36,9%	9 17,6%	3 60,0%	
	III	35 19,7%	19 15,6%	16 31,4%	0 0,0%	
	IV	18 10,1%	16 13,1%	2 3,9%	0 0,0%	
	Média	2,02 ± 1,0	2,07 ± 1,0	1,92 ± 1,0	1,6 ± 0,5	
FEVE Final (%)	35,4 ± 13,3	35,1 ± 13,2	35,8 ± 13,4	39,6 ± 16,2	0,751	
Internação	n	74	54	18	2	0,55
	%	41,6%	44,3%	35,3%	40,0%	
Óbito	n	67	54	12	1	<b>0,026</b>
	%	37,6%	44,3%	23,5%	20,0%	
Internação + óbito	n	100	74	24	2	0,197
	%	56,2%	60,7%	47,1%	40,0%	

\*As variáveis numéricas estão expressas em média ± desvio-padrão; as variáveis categóricas em [n (%)]. PG-Rβ1: polimorfismo genético receptor β1 Ser49Gly; NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A média da classe funcional NYHA final foi menor que a inicial ( $2,15 \pm 0,9 \rightarrow 2,02 \pm 1,0$ ). Com relação ao caráter evolutivo, 24,9% evoluíram com melhora de classe funcional, 38,4% permaneceram estáveis e 36,7% com piora da NYHA. Não houve diferença significativa entre os PG-Rβ1 e os valores médios da NYHA ou da mudança de classe funcional durante o seguimento clínico.

#### Desfechos: óbitos e internações por insuficiência cardíaca

Foram pesquisados desfechos clínicos – internação por IC e óbito – combinados e isoladamente.

O desfecho combinado “internação por IC + óbito” ocorreu em 100 pacientes (56,2%). Ele foi mais frequente no grupo Ser-Ser (60,7%) sem diferença significativa quando comparado ao Ser-Gly (47,1%) ou Gly-Gly (40,0%).

Com relação ao número de hospitalizações isoladamente, observou-se um total de 182 eventos em 74 pacientes, sem diferença significativa entre os PG-Rβ1.

Por último, foram analisados apenas os óbitos: 67 eventos – uma taxa de mortalidade global de 37,6%. O genótipo Ser-Ser correspondeu a 80,5% desse total e apenas 1,5% dos pacientes que morreram foram genotipados com Gly-Gly. Na análise comparativa da distribuição dos óbitos pelos PG, houve uma diferença significativa ( $p = 0,026$ ) entre os genótipos Ser-Ser, Ser-Gly e Gly-Gly, com taxas de mortalidade de 44,3%, 23,5% e 20,0%, respectivamente. A Tabela 2 e a Figura 1 reproduzem esses achados.

O impacto do PG-Rβ1 na mortalidade desses pacientes foi demonstrado através de análise multivariada: o alelo Gly teve um efeito protetor independente de outros fatores,

após o ajuste para NYHA final, FEVE final, creatinina, baixa adesão e frequência cardíaca final. A presença de cada cópia do alelo Gly foi associada à redução na chance de óbito de 63% ( $p = 0,03$ ; odds ratio 0,37 – IC 0,15 a 0,91). Esses dados estão apresentados na Tabela 3.

Foi possível apurar a causa *mortis* em 56% (34) dos casos: 61,8% foram relacionadas com a piora da IC; 29,4%, morte súbita; e 8,8%, outras causas. Não houve diferença entre os genótipos para a causa da morte.

#### Discussão

Este trabalho descreve a relação entre os genótipos do polimorfismo genético do receptor beta1 – Ser49Gly e a evolução clínica em 178 pacientes com IC, com seguimento médio de 6,7 anos. Trata-se de trabalho com genotipagem do Ser49Gly no contexto da IC com maior tempo de seguimento já publicado. Seu principal achado foi a associação do PG-Rβ1 Gly-Gly com um efeito protetor para desfechos clínicos, com melhor evolução clínica avaliada pela classe funcional NYHA e menor risco de óbitos.

Ao fazer a comparação com outras populações brasileiras, encontramos uma distribuição alélica relativamente semelhante: o alelo Gly esteve presente em 13 a 17% dos casos de IC.<sup>10,16</sup> Com relação aos genótipos, houve grande semelhança com o trabalho de 201 pacientes do Rio Grande do Sul,<sup>10</sup> mas uma diferença com a coorte com 146 pacientes de Niterói, no Rio de Janeiro.<sup>16</sup>

É possível que com a intensa miscigenação da população brasileira, a cor da pele não seja um bom fator determinante do perfil genético, pois, apesar da similaridade no percentual

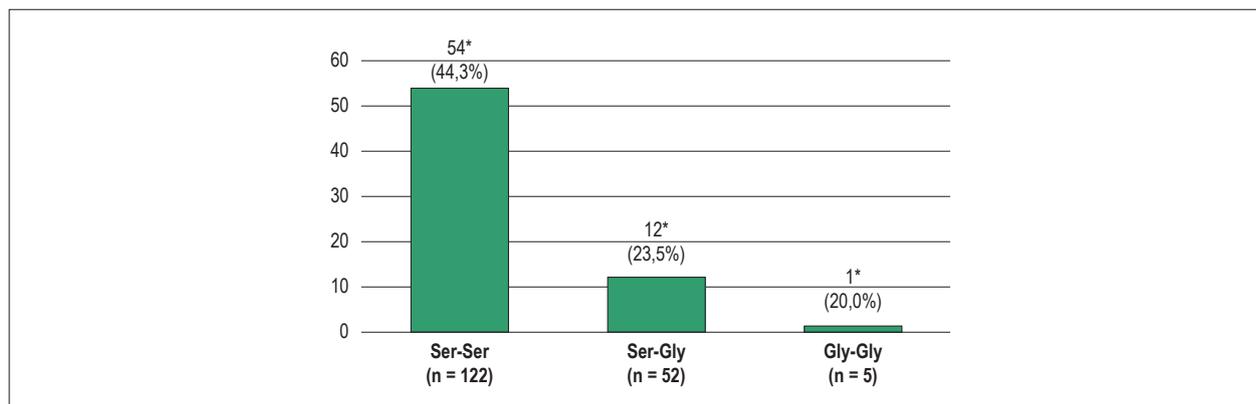


Figura 1 – Número de óbitos de acordo com os polimorfismos genéticos do receptor  $\beta$ 1 Ser49Gly. Os dados foram expressos em frequências absolutas e relativas. Na comparação entre os genótipos Ser-Ser  $\times$  Ser-Gly  $\times$  Gly-Gly: \* $p = 0,026$ , teste qui-quadrado.

Tabela 3 – Análise multivariada: fatores preditores de óbito

Variável	p	odds ratio
Cópia do Alelo Gly	0,030	0,37 (0,15 a 0,91)
NYHA final	0,002	2,14 (1,32 a 3,45)
FEVE final	0,002	0,94 (0,91 a 0,98)
Creatinina	0,051	1,52 (1,00 a 2,31)
Baixa adesão	0,346	1,50 (0,65 a 3,46)
FC final	0,124	1,03 (0,99 a 1,07)

NYHA: classe funcional da New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca

de brancos entre o presente estudo e o de Pereira et al.,<sup>16</sup> há diferença do seu perfil genético. Assim, a etnia avaliada pela cor da pele isoladamente não explicaria o alto percentual do genótipo Gly-Gly observado por esses autores. Reforçando esse ponto, estudos internacionais mostraram acentuada semelhança com a presente coorte quanto à distribuição genotípica do PG-R $\beta$ 1:<sup>7,9,17</sup> 63 a 73% de indivíduos Ser-Ser, 27 a 35% Ser-Gly e 0 a 3% Gly-Gly, embora tenham sido realizados com outras etnias. O desenvolvimento de mais estudos nacionais pode ser interessante para avaliar a distribuição genotípica desse polimorfismo genético na nossa população.

Outro aspecto ainda mais relevante é a interpretação clínica desse PG. Nesse caso, foi possível demonstrar que o Gly-Gly teve associação significativa com um marcador clínico substituto: NYHA final ( $p=0,014$ ). Indivíduos portadores desse genótipo tiveram melhor evolução clínica: nenhum paciente desse grupo apresentou uma classe funcional avançada no final do seguimento. Apesar de ser relativamente pequeno (cinco indivíduos), o maior tempo de seguimento em relação aos demais trabalhos permitiu a distinção de comportamentos clínicos entre os genótipos.

Como não havia diferença das características basais entre os três PG, inclusive de tratamento, a diferença da NYHA final observada nesse estudo sugere a contribuição da influência genética na fisiopatologia da cardiopatia. Assim, a genotipagem poderia indicar um subgrupo de pacientes com IC com pior evolução clínica.

Esse achado é inédito na literatura, uma vez que não há publicações em pacientes com IC relacionando o PG-R1-Ser49Gly a variáveis clínicas evolutivas como a classe funcional pela NYHA. Por isso, não é possível confrontar esse resultado com outras populações, o que seria interessante para validação desse achado.

Apesar do seu reconhecido valor prognóstico, a classe funcional da NYHA é um marcador inexato da gravidade da IC. A falta de reprodutibilidade interexaminador já foi descrita e pode limitar sua acurácia.<sup>21</sup> Ela também traduz apenas um aspecto clínico da síndrome. É possível que, no futuro, seja mais interessante estudar a relação do genótipo com escores clínicos mais completos como o MAGGIC,<sup>22</sup> no qual há a combinação das variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas.

No presente estudo, a elevada taxa de mortalidade observada, 37,6%, deve-se provavelmente ao tempo de acompanhamento prolongado. Para efeito de comparação, Biolo et al.<sup>10</sup> registraram 27,9% de óbitos no Rio Grande do Sul, e Pereira et al.,<sup>16</sup> 12,3% de mortalidade no Rio de Janeiro. Apesar da disparidade dessas taxas, notam-se semelhanças nas características basais dessas populações: uma FEVE em torno de 30 a 35%, a maioria (65 a 75%) dos pacientes em NYHA I ou II e uma excelente terapêutica adotada. A diferença mais significativa entre os três trabalhos reside no seu tempo de acompanhamento: 80,4 meses no presente estudo, 39,8 meses<sup>10</sup> e 23 meses<sup>16</sup> nos estudos citados, respectivamente.

A avaliação da associação do PG-R $\beta$ 1 com óbitos mostrou que o tipo selvagem Ser-Ser concentrou a maioria desses eventos e o alelo Gly foi consistentemente associado a um efeito protetor. A presença de cada cópia do alelo Gly foi relacionada a uma redução de 63% na chance de morte. Esse efeito protetor se manteve mesmo após ajuste rigoroso para as principais variáveis utilizadas para estratificar o prognóstico em IC. Assim, em um modelo híbrido que incorporou variáveis genéticas, clínicas, laboratoriais, ecocardiográficas, de tratamento e de exame físico, o Gly-Gly permaneceu com alto valor preditivo para a menor ocorrência de óbitos.

Na revisão da literatura, os resultados são diversos, mas, em sua maioria, compatíveis com o atual. São trabalhos em que não se observou a associação PG-R $\beta$ 1-Ser49Gly e desfechos clínicos,<sup>10,16,23</sup> estudos com o mesmo padrão protetor do alelo Gly<sup>7,17,24</sup> e até mesmo uma publicação associando paradoxalmente o Gly a mau prognóstico na IC.<sup>13</sup>

Em sintonia com nossos achados, os trabalhos iniciais de Borjesson et al.<sup>7</sup> (a primeira descrição desse PG-R $\beta$ 1-Ser49Gly), Forleo et al.<sup>24</sup> e Magnusson et al.<sup>17</sup> destacam o perfil protetor do alelo Gly: significativamente menos óbitos nos portadores dos genótipos Ser-Gly ou Gly-Gly, inclusive após ajuste para outras variáveis.

No entanto, há um trabalho indicando o oposto: o alelo Gly associado a mau prognóstico. A publicação de Wang et al.<sup>13</sup> descreve o PG-R $\beta$ 1-Ser49Gly em uma população chinesa de 430 pacientes com IC e características basais similares às do presente trabalho. Os autores relacionaram o alelo Gly a piores desfechos ecocardiográficos e maior mortalidade.

O contraste entre esses resultados pode estar relacionado a um diferente impacto genético entre as etnias. Duas evidências embasam essa teoria. Primeiro, Pereira et al.<sup>16</sup> identificaram, em uma população miscigenada do município de Niterói, o Ser-Ser como um fator de mau prognóstico. Esse padrão, no entanto, foi observado apenas para pacientes com cor da pele preta. Esse resultado também foi reproduzido na metanálise de Liu et al.<sup>9</sup> A análise de 2.979 pacientes genotipados para o PG-R1 tipo Ar389Gly e Ser49Gly identificou um padrão específico do alelo Gly389 para cada etnia: associação a maior risco de IC em pacientes asiáticos, enquanto, em brancos, associou-se à redução desse risco.

Nessa mesma direção, o estudo A-HEFT descreveu uma melhor resposta à combinação nitrato e hidralazina para pacientes afro-americanos.<sup>25</sup> Posteriormente, McNamara et al. relacionaram esse benefício a um determinado PG da óxido nítrico sintase, mais frequente em afro-americanos em comparação a brancos.<sup>26</sup>

Em comum, a metanálise de Liu et al.<sup>9</sup> e a publicação de McNamara et al.<sup>26</sup> destacam a variedade de efeitos clínicos entre etnias diferentes no contexto da IC. Isso reforça a necessidade de estudos específicos para o Brasil, uma vez que o comportamento desses PG para uma população reconhecidamente miscigenada é imprevisível.

Esses exemplos reafirmam a influência genética na história natural da IC. De maneira abrangente, reconhecemos a resposta fisiopatológica da síndrome como resultado da ativação de sistemas hormonais. No entanto, em nível molecular, receptores beta-adrenérgicos e enzimas como

a óxido nítrico sintase são alguns dos fatores importantes envolvidos no remodelamento cardíaco. A alteração funcional desses e de outros agentes em decorrência de polimorfismos genéticos pode explicar essa multiplicidade de evoluções clínicas em pacientes fenotipicamente semelhantes.

O processo de resposta neuro-humoral envolve uma infinidade de elementos, cada um potencialmente sensível a mutações genéticas diversas. Assim, é provável que um painel genético englobando os principais eixos (SNS, renina-angiotensina-aldosterona e peptídeo natriurético atrial) seja mais interessante que um polimorfismo específico isolado. O primeiro passo é identificar quem são os principais marcadores genéticos para cada eixo. Com relação ao SNS e o receptor beta-adrenérgico, esse trabalho reforça o papel destacado do PG Ser49Gly.

No futuro, a construção de um escore genético multissistêmico poderá se demonstrar um poderoso preditor prognóstico. Possivelmente, um escore capaz de identificar indivíduos de alto risco, mesmo no início da evolução da doença, quando muitas vezes os achados clínicos e de exames complementares ainda não estão relevantemente alterados.

O número relativamente pequeno de pacientes (178) é uma limitação do estudo e pode ter influenciado nos resultados, principalmente pelo baixo número de pacientes com genótipo Gly-Gly. No entanto, o padrão de distribuição genotípica observado foi o mesmo da maioria dos estudos, e é o estudo com o maior tempo de acompanhamento com PG-R $\beta$ 1 no contexto da IC. Destaca-se também que, mesmo com esse número reduzido, foi possível encontrar resultados com significância estatística.

Outra limitação refere-se à coleta de dados em registros de prontuários. No entanto, como todos os indivíduos são acompanhados em clínica de IC, a padronização das rotinas de atendimento e o registro das informações, bem como o atendimento realizado por médicos dedicados ao tratamento e o acompanhamento dessa síndrome, garantiram maior qualidade nas informações obtidas. Contudo, se houvesse internação em outra instituição, não havia acesso às informações, e até mesmo o número de hospitalizações pode estar subestimado. Isso pode ter determinado a ausência de diferenças estatísticas entre os genótipos e limitado a avaliação desse desfecho clínico.

## Conclusão

Em indivíduos com IC com fração de ejeção reduzida, a presença do PG-R $\beta$ 1 Gly-Gly associou-se a melhor evolução clínica avaliada pela classe funcional da NYHA e foi preditor de menor risco de mortalidade, independentemente de outros fatores, em seguimento de 6,7 anos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Albuquerque FN, Brandão AA, Mourilhe-Rocha R; Obtenção de dados: Albuquerque FN, Silva DA, Bittencourt MI; Análise e interpretação dos dados: Albuquerque FN, Brandão AA; Análise estatística: Albuquerque FN, Pozzan R; Obtenção de financiamento: Albuquerque FN; Redação do manuscrito:

Albuquerque FN, Brandão AA, Bittencourt MI; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Albuquerque FN, Brandão AA, Bittencourt MI, Sales ALF, Spinetti PPM, Duque GS, Albuquerque D.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

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

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. [Internet]. DATASUS. Informações de saúde, epidemiológicas e mortalidade [acesso 13 mar. 2019]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>.
2. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Early adoption of sacubitril/valsartan for patients with heart failure with reduced ejection fraction: insights from get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):305-9.
3. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia S, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1135-42.
4. Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the natriuretic peptide system in heart failure. *Curr Hear Fail Rep.* 2017;14(6):536-42.
5. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(1):70-9.
6. Luzum JA, English JD, Ahmad US, Sun JW, Canan BD, Sadee W, et al. Association of genetic polymorphisms in the beta-1 adrenergic receptor with recovery of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(4):280-9.
7. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarsen A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(22):1853-8.
8. Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem.* 2002;277(34):30429-35.
9. Liu WN, Fu KL, Gao HY, Shang YY, Wang ZH, Jiang GH, et al. beta1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to beta-blocker therapy and prognosis. *Plos One.* 2012;7(7):e37659.
10. Biolo A, Clausell N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A, et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):726-32.
11. Mialet-Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med.* 2003;9(10):1300-5.
12. Lanfear DE, Peterson EL, Zeld N, Wells K, Sabbah HN, Williams K. Beta blocker survival benefit in heart failure is associated with ADRB1 Ser49Gly genotype. *J Card Fail.* 2015;21(8):550.
13. Wang L, Lu L, Zhang F, Chen Q, Shen W. Polymorphisms of beta-adrenoceptor and natriuretic peptide receptor genes influence the susceptibility to and the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese cohort. *J Card Fail.* 2010;16(1):36-44.
14. Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, Kraus WE, Felker MG, Donahue M, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):258-66.
15. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc National Acad Sci USA.* 2006;103(30):11288-93.
16. Pereira SB, Velloso MW, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C, et al. beta-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol Med Rep.* 2013;7(1):259-65.
17. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M, et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):221-31.
18. Mangini S, Silveira F, Silva C, Grativvol P, da Seguro L, Ferreira S, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):400-6.
19. Maqbool A, Hall AS, Ball SG, Balmforth AJ. Common polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet.* 1999;353(9156):897.
20. Salanti G, Amountza G, Ntzani EE, Ioannidis JP. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(7):840-8.
21. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476-82.
22. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Felipe Neves de Albuquerque pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM-UERJ).

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto sob o número de protocolo CAAE: 0176.0.228-000-09. 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.

23. Leineweber K, Frey UH, Tenderich G, Toliat MR, Zittermann A, Nürnberg P, et al. The Arg16Gly- $\beta$ (2)-adrenoceptor single nucleotide polymorphism: exercise capacity and survival in patients with end-stage heart failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010;382(4):357-65.
24. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, Luca V, et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 2004;117(7):451-8.
25. Taylor AL. The African American Heart Failure Trial: a clinical trial update. *Am J Cardiol.* 2005;96(7B):44-8.
26. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, Tobelmann P, Janosko K, Venkitachalam L, et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial. *J Card Fail.* 2009;15(3):191-8.



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

## Minieditorial: O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico Tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca

*Ser49Gly Beta1-adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure*

Antonio Carlos Pereira-Barretto<sup>1,2,3</sup> 

Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP - Serviço de Prevenção e Reabilitação,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Santa Marcelina – Cardiologia,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial: O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico Tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença que evolui com elevada morbimortalidade. No entanto, não são todos os pacientes que evoluem mal. Os sintomáticos e aqueles que necessitaram ser hospitalizados para tratamento são grupo de pior prognóstico. A intensidade dos sintomas vem se mostrando um bom preditor prognóstico. No entanto, em pacientes pouco sintomáticos temos capacidade muito mais limitada para identificar aqueles que terão pior evolução.<sup>1</sup>

No artigo “O Polimorfismo Genético do Receptor Beta-Adrenérgico tipo 1 Ser49Gly é Preditor de Morte em Pacientes Brasileiros com Insuficiência Cardíaca” nesta edição, os autores discutem um tema atual, no qual mostram que a evolução dos pacientes pelo menos em parte é relacionada ao seu perfil genético, e que este perfil determina a intensidade da IC e o desenvolvimento dos sintomas.<sup>2</sup>

Na IC a estimulação neuro-hormonal tem papel fisiopatológico importante, com os ensaios clínicos multicêntricos documentando de maneira cabal que o bloqueio dos sistemas renina angiotensina aldosterona e simpático hiperativados modificam a evolução da doença. E neste contexto o papel do sistema nervoso simpático está bem estabelecido e possivelmente tem o papel de maior vilão na história da IC. A resposta à estimulação neuro-hormonal não é igual em todos os pacientes e o polimorfismo genético influencia esta resposta.

A atividade simpática é mediada pelos receptores beta-adrenérgicos do tipo 1 e tipo 2.<sup>3</sup> Tem-se avaliado

o polimorfismo genético destes receptores e a atividade simpática difere conforme este polimorfismo. Para o receptor beta-1 dois polimorfismos têm sido mais estudados: o Ser19Gly e o Arg389Gly e para o receptor beta-2 também dois: Gly16Arg e Gln27Glu.<sup>3</sup>

O polimorfismo dos receptores beta-1 tem mostrado ter papel na incidência de IC, na resposta aos betabloqueadores, nos desfechos ecocardiográficos, na capacidade funcional, na incidência de arritmia cardíaca e na evolução clínica dos pacientes.<sup>2,3</sup> No entanto, a maioria dos estudos foi realizado com população pequena e os resultados não tem mostrado resultados homogêneos, mas permitiu verificar que a constituição genética determina a evolução dos pacientes, inclusive a resposta ao tratamento.

Podemos verificar isto, em relação ao polimorfismo do receptor beta-2, quando no estudo FAST-Carvedilol. Na avaliação da sobrevida podemos documentar que analisando os pacientes considerando o polimorfismo, avaliando os genótipos DD-ID e II, que os portadores do polimorfismo II tiveram maior mortalidade do que as variantes DD e ID. Mas, o resultado mais interessante foi que estes pacientes II, quando receberam dose de carvedilol otimizada (>50% da dose alvo), apresentaram expressiva redução de mortalidade, enquanto nos portadores das variantes DD e ID a dose não modificou a evolução.<sup>4</sup> Como resultado do estudo observamos que o grupo II tratado com dose baixa de carvedilol apresentou chance 6 vezes maior de morrer do que o grupo que recebeu dose otimizada de carvedilol.<sup>4</sup>

Na mesma linha de pesquisa, no estudo MERIT-HF, analisando polimorfismo dos receptores Beta-1 observou-se que havia pacientes recebendo doses elevadas de betabloqueador que não respondiam ao tratamento, ao lado de outros que apresentavam melhora importante.<sup>3</sup> No estudo BEST o polimorfismo genético foi imputado na falta de resposta ao betabloqueador bucindolol. Este foi um dos poucos estudos multicêntricos com número expressivo de pacientes que analisou prospectivamente o papel do polimorfismo na resposta terapêutica de um betabloqueador. O polimorfismo foi analisado neste ensaio multicêntrico com mais de 1.000 pacientes e mostrou que os pacientes com o polimorfismo selvagem Gly389 do receptor beta-1

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Prognóstico; Polimorfismo Genético; Sistema Renina Angiotensina; Sistema Nervoso Simpático; Agonistas de Receptores Adrenérgicos beta-1; Agonistas de Receptores Adrenérgicos beta-2.

Correspondência: Antonio Carlos Pereira-Barretto •

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av Êneas de Carvalho Aguiar 44, Cerqueira Cesar, CEP 05403-000, São Paulo, Brasil  
E-mail: pereira.barretto@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200183>

não responderam ao tratamento com bucindolol. Por outro lado, aqueles sem este polimorfismo tiveram redução de mortalidade com o bucindolol.<sup>3</sup> Os pesquisadores consideram que os dados sobre o polimorfismo não são sempre concordantes e que no momento é melhor não utilizar esta ferramenta para orientar o tratamento.<sup>2</sup>

Mas, seu papel na evolução dos portadores de IC continua nos enriquecendo de informações permitindo um melhor entendimento desta complexa síndrome. Os estudos vêm mostrando que a resposta do sistema adrenérgico mediada pelas variantes genéticas dos adrenorreceptores centrais ou periféricos tem papel na fisiologia da IC. Como já apresentado essa variabilidade interindividual modifica inclusive o prognóstico da IC, com alguns pacientes apresentando mais eventos cardíacos a despeito da estabilidade clínica moderada disfunção ventricular e preservada capacidade de exercício. Inversamente, outros, classificados clinicamente como portadores de IC avançada, evoluem com uma prolongada e não esperada sobrevida. E que os dados mostraram que parte das diferenças percebidas na eficácia dos betabloqueadores, bem como a variabilidade de respostas a estes, podem ser atribuídas a algumas variações genéticas que afetam os receptores beta e suas vias de sinalização.<sup>2,3</sup>

No Brasil o polimorfismo dos receptores beta-1 foi objeto de estudo no Rio de Janeiro e no Rio Grande do Sul.<sup>2,5</sup>

No estudo objeto deste minieditorial, os autores destacam que o receptor cardíaco beta-adrenérgico do tipo 1 ( $\beta_1$ ) é a principal estrutura responsável por mediar os efeitos da adrenalina e que a estimulação sustentada desse sistema promove múltiplos efeitos deletérios, destacando-se a cardiotoxicidade. As variantes genéticas estão associadas a diferente atividade desse receptor. Os autores estudaram o polimorfismo genético identificado na posição 145 do nucleotídeo, na qual a serina é substituída pela glicina na posição 49 ( $\beta_1$ -Ser49Gly).<sup>2</sup>

Este trabalho descreve, em população brasileira, a relação entre os genótipos do polimorfismo genético do receptor beta1 – Ser49Gly e a evolução clínica em 178 pacientes com IC, com seguimento médio de 6,7 anos.<sup>2</sup> Trata-se de trabalho com genotipagem do Ser49Gly no contexto da IC com maior tempo de seguimento já publicado. Seu principal achado foi a associação do polimorfismo genético Gly-Gly com um efeito protetor para desfechos clínicos, com melhor evolução clínica avaliada pela classe funcional NYHA e menor risco de morte. O maior tempo de seguimento permitiu avaliar melhor os aspectos evolutivos da IC e verificar que alelo Gly está associado a melhor evolução clínica; no entanto, observou-se uma potencial influência da etnia sobre esses genótipos, invertendo esse comportamento benigno em algumas populações. Ponto importante foi permitir avaliar prognóstico em pacientes pouco sintomáticos, ampliando a acuidade da avaliação prognóstica também para esses pacientes.

Quanto ao prognóstico os resultados deste estudo foram semelhantes aos obtidos no trabalho do Rio Grande do Sul,<sup>5</sup> agregando importante contribuição ao identificar que pacientes com o perfil Gly-Gly, menos frequente, permaneceram pouco sintomáticos durante todo o seguimento, identificando desta forma grupo de pacientes com menor potencial evolutivo.<sup>3</sup>

No entanto, deve-se ressaltar que a amostra testada é pequena e estudos confirmatórios são necessários para a verificação dessa hipótese, no intuito de mostrar se as variantes genéticas dos receptores beta-adrenérgicos podem ajudar a identificar os pacientes com IC que irão ter menor progressão da doença e se serão mais responsivos aos betabloqueadores e, como consequência, uma melhor evolução clínica.

Os resultados permitem supor que, no futuro, antes de iniciarmos um tratamento com bloqueador neuro-hormonal ou betabloqueador, será indicado identificar o perfil genético e prescrever os medicamentos somente para os responsivos.

## Referências

1. Comitê Coordenador da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
2. Shin J, Johnson JA. Beta-blocker pharmacogenetics in heart failure. Heart Fail Rev. 2010;15(3):187-96.
3. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA e cols. Ser49Gly Beta1-adrenergic Receptor genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):616-624.
4. Melo DSB, Pereira-Barretto AC, Cardoso JN, Oliveira AI, Ochiai ME, Melo FSA, et al. Polimorfismos genéticos como preditores prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca avançada após rápida titulação com betabloqueadores. In: 11 Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca. Recife (PE);2012. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2 supl 2):1-148.
5. Biolo A, Clausell N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A, et al. Impact of  $\beta_1$ -adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. Am J Cardiol. 2008;102(6):726-32.



# A Extensão das Lesões de Ablação no Átrio Esquerdo e a Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter – Uma Revisão Sistemática e Metanálise

*Extent of Left Atrial Ablation Lesions and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation – A Systematic Review and Meta-Analysis*

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,<sup>1</sup> Letícia Mara dos Santos Barbeta,<sup>1</sup> Evandro Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

Hospital Universitário Antonio Pedro,<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A fibrilação atrial (FA) é conhecida por induzir o remodelamento atrial, que promove fibrose, provocando, por sua vez, mais arritmogênese. Dessa forma, visto que as cicatrizes induzidas pela ablação por cateter (AC) podem reduzir as áreas fibróticas, uma maior extensão de cicatrizes do átrio esquerdo (AE) pode estar associada a uma menor recorrência da FA após AC.

**Objetivos:** Por meio de revisão sistemática e metanálise, o presente estudo visa investigar se a extensão total de cicatriz do AE, visualizada na ressonância magnética com realce tardio de gadolínio após a ablação, está associada a uma menor recorrência de FA após AC.

**Métodos:** Foram seguidas as recomendações das diretrizes MOOSE. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Cochrane Central Register of Controlled Trials até Janeiro de 2019. Dois autores realizaram triagem, extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos. Em relação à qualidade, todos os estudos foram classificados como bons. Foi gerado um gráfico de funil, o qual não mostrou viés de publicação. Foi adotado nível de significância  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Oito estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática, dos quais quatro foram incluídos na metanálise. Dos oito estudos incluídos na revisão, seis mostraram que maior extensão de cicatrização do AE está associada a uma menor recorrência de FA após AC. A metanálise também demonstrou que maior extensão de cicatrização do AE está associada a uma menor recorrência de FA (SMD = 0,52; IC 95% 0,27 – 0,76;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusão:** Uma maior extensão de cicatrização do AE está possivelmente associada a uma menor recorrência de FA após AC. Estudos randomizados que explorem métodos de ablação baseados nessa associação são fundamentais. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):627-635)

**Palavras-chave:** Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter; Átrios do Coração/lesões; Metanálise como Assunto; Base de Dados Bibliográficos.

## Abstract

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is known to induce atrial remodeling, which promotes fibrosis related to arrhythmogenesis. Accordingly, since scars induced by catheter ablation (CA) can reduce unablated fibrotic areas, greater extent of left atrial (LA) scarring may be associated with less AF recurrence after CA.

**Objectives:** This study aims to investigate, through systematic review and meta-analysis, whether the amount of LA scarring, seen on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging, is associated with less AF recurrence after CA.

**Methods:** The recommendations of the MOOSE guideline were followed. Database search was conducted in PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (commentary 1) until January 2019 (commentary 2). Two authors performed screening, data extraction, and quality evaluation. All studies were graded as good quality. A funnel plot was generated, showing no publication bias. Statistical significance was defined as  $p$  value  $< 0.05$ .

**Results:** Eight observational studies were included in the systematic review, four of which were included in the meta-analysis. Six of the eight studies included in the systematic review showed that greater extension of LA scarring is associated with less AF recurrence after CA. Meta-analysis showed that greater extension of LA scarring is associated with less AF recurrence (SMD = 0.52; 95% CI 0.27 – 0.76;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Greater extension of LA scarring is possibly associated with less AF recurrence after CA. Randomized studies that explore ablation methods based on this association are fundamental. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):627-635)

**Keywords:** Atrial Fibrillation; Catheter Ablation; Heart Atria/injuries; Meta-Analysis as Topic; Databases, Bibliographic.

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

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •

Hospital Universitário Antonio Pedro - Avenida Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etocorreia@outlook.com

Artigo recebido em 26/11/2018, revisado em 29/04/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180378>

## Introdução

Ablação por cateter de radiofrequência (ACRF) é um procedimento padrão para correção de fibrilação atrial (FA) em pacientes que não responderam a terapias medicamentosas prévias.<sup>1</sup> Porém, este procedimento está relacionado a altas taxas de recorrência de FA, mesmo nos melhores serviços.<sup>2</sup> Nesse sentido, eletrofisiologistas e cardiologistas intervencionistas estão buscando técnicas que visem reduzir a recorrência da FA.

A fibrilação atrial (FA) é conhecida por induzir o remodelamento atrial, aumentando a quantidade de tecido fibrótico no miocárdio, o qual pode promover arritmogênese atrial, assim reforçando o ciclo vicioso de FA.<sup>3-5</sup> Deste modo, visto que as cicatrizes induzidas pela ablação por cateter (AC) podem reduzir as áreas fibróticas não ablacionadas, a extensão da cicatrização do átrio esquerdo (AE) pode estar associada a uma menor recorrência de FA após AC. Atualmente, porém, não há revisões sistemáticas ou metanálises que investigaram esta relação, embora sejam a mais alta qualidade de evidência disponível.

Neste sentido, esta revisão sistemática e metanálise visa investigar se a extensão de cicatrização do AE, visualizada pela ressonância magnética com realce tardio de gadolínio (RM-RTG), pode estar associada a uma menor recorrência de FA após CA, o que pode fornecer uma base sólida para desenhar novas estratégias de ablação que melhorem os desfechos dos pacientes.

## Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com os critérios estabelecidos pelo grupo Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).<sup>6</sup>

### Estratégias de busca

Dois investigadores (ETOC e ETM) buscaram nos bancos de dados PubMed e Cochrane Central Register of Controlled Trials, até janeiro de 2019. A estratégia de busca foi composta por uma combinação de termos em inglês e descritores de Medical Subject Headings (MeSH), compreendendo nove palavras-chave [(*left atrial* OU *left atrium*) E (*scar* OU *scarring* OU *remodelling* OU *fibrosis* OU *enhancement*) E (*ablation* OU *pulmonary vein isolation*)]. Também foi utilizada uma busca manual de referências para identificar possíveis estudos para inclusão. Os dois pesquisadores analisaram os títulos e resumos independentemente, e selecionaram os artigos que poderiam ser relevantes à revisão. Subsequentemente, os textos dos artigos foram revisados para selecionar quais seriam incluídos nas análises qualitativa e quantitativa. Em caso de discordância, a decisão era tomada por meio de discussão até os autores chegarem a um consenso.

### Crítérios de inclusão para análise qualitativa

Foram incluídos estudos observacionais (com desenho prospectivo ou retrospectivo) em humanos, cujo objetivo foi estudar a associação entre cicatrização pós-ablação do AE e a recorrência de FA após AC. Foram incluídos os estudos que atenderam aos seguintes critérios: 1) O estudo avaliava a recorrência de FA ou arritmia total após AC em humanos;

2) A publicação era um estudo original; 3) O período médio de acompanhamento era igual ou superior a três meses; 4) O estudo incluía mais de 20 sujeitos; 5) O estudo avaliava cicatrização do AE usando RM-RTG após AC.

### Crítérios de inclusão para análise quantitativa

A metanálise incluiu estudos que atenderam aos critérios prévios de análise qualitativa e que relataram médios e intervalos de confiança (IC) de 95% para cicatrização total do AE em pacientes com e sem recorrência de FA após AC.

### Avaliação de qualidade

Foi avaliado o risco de viés dos estudos com o Instrumento de Avaliação de Qualidade para Estudos de Séries de Caso do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.<sup>7</sup> Dois avaliadores (ETOC e LMSB) realizaram a avaliação de maneira independente, e em caso de discordância, uma decisão foi tomada por meio de consenso entre os avaliadores. Foram avaliadas as seguintes características: 1) A pergunta ou objetivo do estudo estava claramente apresentado? 2) A população do estudo estava descrita de maneira clara e completa, incluindo uma definição do caso? 3) Os casos eram consecutivos? 4) Os sujeitos eram comparáveis? 5) A intervenção estava claramente descrita? 6) As medidas dos desfechos estavam claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de maneira consistente para todos os participantes do estudo? 7) O tempo de acompanhamento foi adequado? 8) Os métodos estatísticos estavam bem descritos? 9) Os resultados estavam bem descritos?

Após avaliação dessas características, os autores atribuíram uma classificação de qualidade (boa, razoável ou ruim) para cada estudo. Foram classificados como de qualidade 'ruim' os estudos que atendiam a menos de três critérios; 'razoável' os que atendiam de três a cinco critérios; e 'boa' os que atendiam a mais de cinco. Todos os estudos selecionados atendiam a quase todos os critérios e foram classificados com qualidade boa pelos dois avaliadores. A avaliação de qualidade dos estudos incluídos está apresentada na Tabela 1.

### Extração dos dados

Utilizando um formulário padrão para extração de dados, os dois pesquisadores (ETOC e LMSB) realizaram a extração dos dados, o qual foi verificado por um terceiro pesquisador (ETM). A extração dos dados incluiu os seguintes itens: 1) O sobrenome do primeiro autor e o ano de publicação; 2) Características dos estudos incluídos: número de pacientes, região do estudo, desenho do estudo, estratégia de ablação, método de medida de cicatrização do AE, método de detecção da FA, duração do período de acompanhamento e achados principais; 3) Resultados: médios e IC de 95% da cicatrização total do AE total em pacientes com e sem recorrência de FA após CA.

### Análise estatística

A associação entre a recorrência da FA e a cicatrização total do AE após a ACRF foi medida pela diferença média padronizada (DMP) com IC de 95%, e os erros-padrão foram determinados a partir do IC de 95% correspondentes.

Foi utilizado o método do inverso da variância para pesar os estudos para análise estatística combinada análise estatística global. A significância estatística foi definida com o valor de  $p < 0,05$ . A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e a estatística  $I^2$  e subsequentemente avaliada pelos valores de  $I^2$ . Foram definidos como de baixa heterogeneidade os valores de  $I^2$  inferiores a 30%; de moderada heterogeneidade os valores entre 30% e 60%; e alta heterogeneidade os valores superiores a 60%.<sup>8</sup> Foi escolhido o modelo de efeitos fixos, devido ao número pequeno de estudos incluídos e à baixa heterogeneidade. Não foi realizada a meta-regressão, devido ao número pequeno de estudos incluídos. Os resultados estão apresentados em um gráfico de floresta com IC de 95%. Foi verificado o viés de publicação utilizando um gráfico de funil. Todas as análises foram realizadas utilizando software Review Manager 5.3.

## Resultados

### Seleção dos estudos

Inicialmente, um total de 790 estudos foram identificados pela busca nos bancos de dados, 695 no PubMed e 95 no Cochrane Central Register of Controlled Trials. Identificação de duplicatas revelou 28 estudos em duplicata, os quais foram subsequentemente eliminados. Após leitura cuidadosa do título e resumo, foram excluídos 742 dos 762, por não estarem relacionados à presente revisão. Foram analisados os textos integrais de 20 estudos, 12 dos quais foram excluídos, por não estarem relacionados à presente revisão. Finalmente, foram incluídos 8 estudos<sup>9-16</sup> na análise qualitativa, dos quais 4 foram incluídos na metanálise.<sup>9-11,15</sup> O fluxograma da seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

### Características dos estudos incluídos

Oito estudos foram incluídos nesta revisão,<sup>9-16</sup> dos quais seis estudos eram observacionais unicêntricos prospectivos e dois estudos eram observacionais multicêntricos prospectivos (Tabela 1). A revisão sistemática incluiu um total de 70 pacientes, e a metanálise incluiu 295. O período de acompanhamento variou de três a doze meses. Todos os estudos utilizaram RM-RTG para identificar cicatrização do AE após CA. O isolamento das veias pulmonares (IVP) foi a estratégia de ablação em todos os estudos. Os estudos de Akoum et al.<sup>14</sup> e Hunter et al.<sup>16</sup> utilizaram ablação por cateter e criobalão. As características de todos os estudos incluídos estão resumidos na Tabela 1 e a Tabela 2.

### Cicatrização total do AE após ablação e recorrência de FA

Seis dos oito estudos incluídos<sup>8-12,14</sup> acharam que a extensão da cicatrização do AE foi associada a uma menor recorrência de FA após AC.

No estudo de Hunter et al.,<sup>16</sup> não houve associação significativa entre a identificação de lesões de ablação e a ausência de FA (53% dos pacientes com lesões de ablação identificadas apresentaram ausência de FA vs. 65% dos

pacientes sem lesões identificadas,  $p = 0,560$ ). O estudo também realizou a regressão logística binária, a qual confirmou que não houve associação significativa entre a identificação de lesões de ablação e a ausência de FA.<sup>16</sup>

O estudo de Akoum et al.,<sup>14</sup> achou que cicatrização induzida por ablação não foi um preditor estatisticamente significativo de menor recorrência de FA (razão de riscos = 0,95;  $p = 0,097$ ). Porém, de acordo com o mesmo estudo, ao realizar homogeneização da cicatriz, induzir lesões de ablação em tecido fibrótico prévio resulta em uma taxa menor de recorrência, porque permanece menos tecido fibrótico heterogêneo.<sup>14</sup>

### Metanálise

A presente metanálise demonstra que a cicatrização total do AE após ablação está associada a uma menor recorrência de FA após CA (SMD = 0,52; IC 95% 0,27 – 0,76;  $p < 0,0001$ ), conforme apresentado na Figura 2. O teste de heterogeneidade demonstrou que não houve diferenças significativas entre os estudos ( $p = 0,4$ ,  $I^2 = 0\%$ ). O gráfico de funil (Figura 3) foi utilizado para verificar a existência de viés de publicação. Não houve assimetria óbvia, sugerindo que não houve viés de publicação.

## Discussão

A importância da AC para correção da FA tem aumentado desde a sua introdução. Uma metanálise recente de Kheiri et al., que incluiu sete ensaios controlados randomizados, demonstrou que AC foi associada a desfechos melhores em pacientes com FA e insuficiência cardíaca, em comparação com o tratamento medicamentoso.<sup>17</sup> Portanto, estratégias de ablação que reduzem a recorrência de FA e os riscos procedurais precisam ser buscadas por cardiologistas intervencionais. Esta revisão sistemática e metanálise demonstrou que a extensão de cicatrização do AE após ablação está possivelmente associada com menor recorrência de FA após CA, abrindo caminhos para pesquisas futuras sobre métodos de ablação com menores chances de recorrência pós-procedimento.

### Modificação do substrato

Estudos prévios em modelos animais têm estabelecido o conceito que “FA gera FA” por meio de remodelamento atrial.<sup>18</sup> Desta maneira, FA estimula alterações fibróticas atriais que mantêm e aumentam a carga de FA, resultando no ciclo vicioso.<sup>19</sup> Além disso, apesar de algumas limitações, estudos em humanos têm demonstrado que pacientes com FA paroxística apresentam um aumento na rigidez do AE, possivelmente devido a um aumento na fibrose do AE.<sup>20,21</sup>

Em adição a isso, estudos em animais têm demonstrado que 80% dos gatilhos da FA localizam-se na parede posterior, incluindo a região das veias pulmonares (VP).<sup>22</sup> Uma metanálise prévia demonstrou que o isolamento de uma parte do AE posterior reduz a recorrência de FA após CA.<sup>23</sup> Portanto, um aumento na extensão da ablação do AE pode proporcionar mais modificação do substrato, diminuindo a quantidade do tecido do AE viável capaz de abrigar FA pela sobreposição de gatilhos VP e não-VP com lesões de ablação.

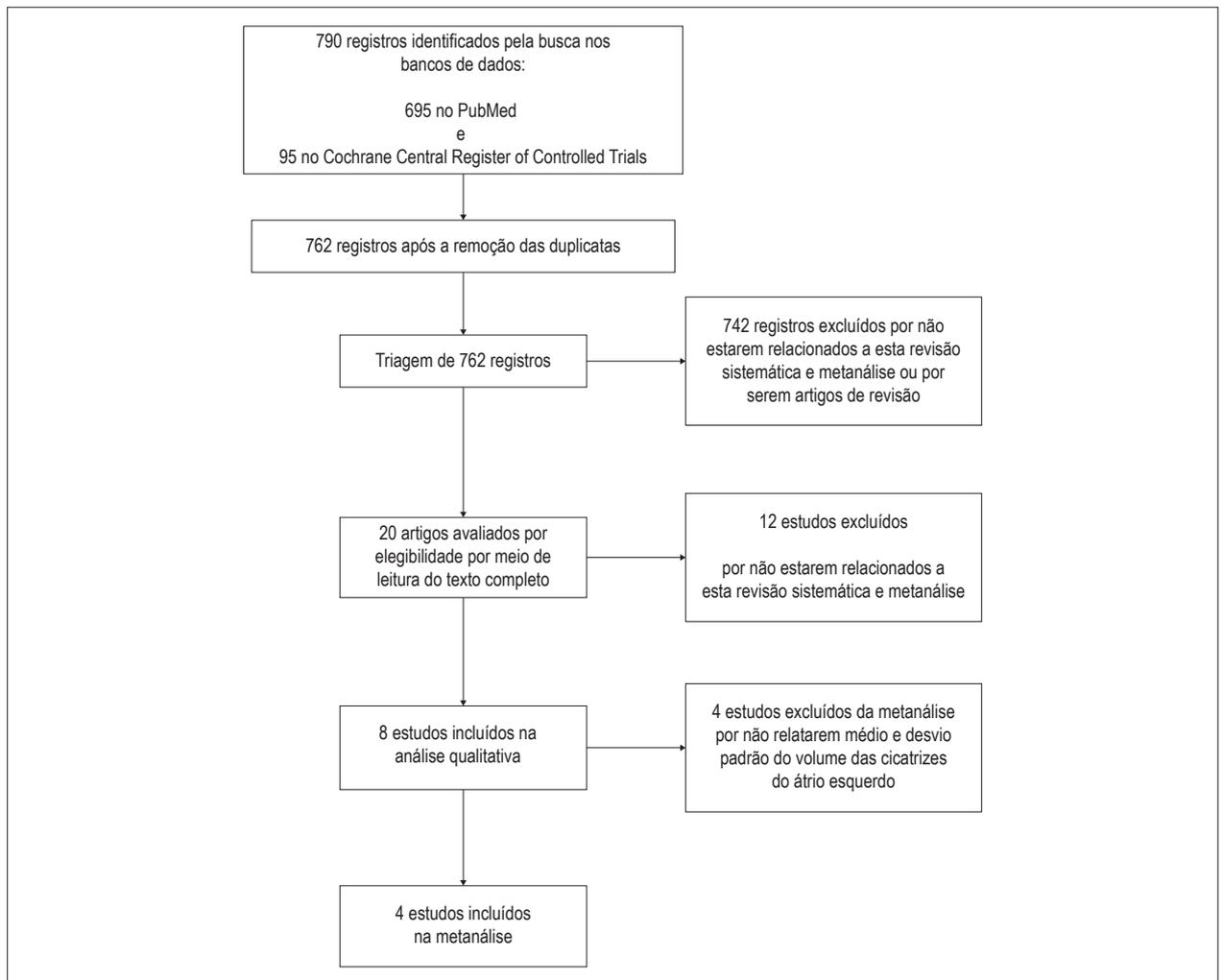


Figure 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.

### Cicatrização da VP

A aplicação clínica da RM em tempo real pode tornar possível a visualização da cicatrização do AE durante o procedimento, tornando cicatrização mais fácil de realizar.<sup>24</sup> Porém, visto que a RM em tempo real ainda é um método de imagem dispendioso e novo, alternativas como CA guiada por mapeamento eletroanatômico para visualizar cicatrizes do AE podem ser uma opção para otimizar os desfechos. Uma metanálise recente de Ramirez et al.,<sup>25</sup> relatou uma associação entre a CA guiada para FA e o aumento no número de pacientes livres de FA, em comparação com as estratégias convencionais. Porém, essa metanálise incluiu principalmente estudos não randomizados de qualidade moderada. Futuros estudos observacionais podem ajudar a construir evidências para comprovar se o mapeamento eletroanatômico pode assistir na criação de lesões de cicatrização contíguas ao redor da VP.

### Riscos de tentar mais cicatrização no AE

Embora esta metanálise demonstre que a maior extensão de ablação reduz o risco de recorrência de FA, esta estratégia

não está livre de riscos, considerando que o procedimento pode diminuir a complacência atrial esquerda, o volume do AE e a função sistólica do AE, que pode induzir o desenvolvimento da síndrome do átrio esquerdo rígido (SAER).<sup>26</sup> O SAER, que foi descrito em 1988 por Pilote et al.,<sup>27</sup> caracteriza-se por uma redução na função diastólica do AE e hipertensão pulmonar.<sup>28</sup> Embora isto possa representar uma consequência grave de ACRF, em um estudo de série de caso de Gibson et al., a condição foi relatada em apenas 1,4% dos pacientes que foram submetidos a ACRF.<sup>28</sup>

Além disso, os estudos prévios acharam que o volume das cicatrizes do AE após AC estava associado à função sistólica deprimida do AE.<sup>26,29</sup> Cicatrizes de ablação na parede posterior do AE, porém, tiveram menos efeito na função sistólica do AE.<sup>26</sup>

Outro risco de AC que pode ser aumentado por ablação extensiva é a possibilidade de lesão esofágica, devido à relação anatômica entre o esôfago e a parede posterior do AE.<sup>29</sup> O esôfago está separado do AE posterior por uma camada fina de gordura, sendo propenso a lesões durante ablação de FA.<sup>30</sup> Possíveis lesões do esôfago incluem perfuração, formação de fístula átrio-esofágica e lesão do

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos e avaliação de qualidade

Estudo, ano	Região	Tipo de estudo	N	Paroxística, N (%)	Método de detectar FA	Acompanhamento	Qualidade	Limite de p
McGann et al., 2008 <sup>9</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	46	22 (48%)	Relatos dos pacientes, monitorização de eventos, monitor Holter e dados de ECG.	3 meses	Boa	0,05
Peters et al., 2009 <sup>10</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	35	19 (54%)	Monitor de eventos de 7 dias em vários intervalos.	6,7 ± 3,6 meses	Boa	0,05
Badger et al., 2010 <sup>11</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	144	57 (40%)	Monitor Holter de 8 dias e ECG aos 3 meses, 6 meses e 1 ano.	10,23 ± 5,14 meses (variando de 6 a 20 meses)	Boa	0,05
Akoum et al., 2011 <sup>12</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	120	50 (42%)	ECG de 12 derivações e monitor Holter de 8 dias a 3 meses após ablação e em intervalos de 3 meses após isso. Foram obtidos ECG adicionais quando os pacientes relataram sintomas.	283 ± 167 dias	Boa	0,05
McGann et al., 2011 <sup>13</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	37	NR	NR	1 ano	Boa	0,05
Hunter et al., 2013 <sup>16</sup>	Europa	Multicenter, prospectivo, observacional	50	50 (100%)	7 dias de monitorização ambulatorial de ECG aos 3 e 6 meses	6 meses	Boa	0,05
Akoum et al., 2015 <sup>14</sup>	América do Norte, Europa e Oceania	Multicenter, prospectivo, observacional	177	116 (66%)	ECG ou registros de monitorização ambulatorial	No mínimo 1 ano	Boa	0,05
Parmar et al., 2015 <sup>15</sup>	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, observacional	94	45 (48%)	ECG de 12 derivações e monitor de eventos de 30 dias, 3 e 6 meses e 1 ano e a cada 6 meses após isso. Os pacientes que tiveram sintomas receberam ECG e monitores Holter adicionais.	Acompanhamento médio de 336 dias	Boa	0,05

AE: átrio esquerdo; ECG: eletrocardiograma; EIC: ecocardiografia intracárdica; FA: fibrilação atrial; NR: não relatado; RM-RTG: ressonância magnética com realce tardio de gadolínio.

nervo periesofágico.<sup>30</sup> Para minimizar os riscos potenciais das lesões esofágicas, devem ser adotadas algumas estratégias, por exemplo, reduzir a potência na parede posterior do AE, monitorar a temperatura do esôfago, irrigar o esôfago com água fria e utilizar imagem pré-procedimento.<sup>31-33</sup>

### Reprodutibilidade

Um estudo prévio de Chubb et al.,<sup>34</sup> o qual investigou RM-RTG da cicatriz atrial após ablação em 50 indivíduos submetidos a ablação de FA pela primeira vez, demonstrou que visualização pós-ablação das cicatrizes induzidas no AE é reprodutível. Além disso, os autores concluíram que a imagem deve ser realizada pelo menos 20 minutos após a administração do contraste à base de gadolínio para melhor reprodutibilidade.<sup>34</sup> Porém, o estudo de Hunter et al. analisado na presente revisão, o qual incluiu 50 pacientes, concluiu que imagem com realce tardio de gadolínio da cicatriz atrial ainda não está suficientemente precisa para identificar lesões

de ablação ou determinar distribuição de lesões de maneira confiável. Um consenso publicado pela Associação Europeia de Ritmo Cardíaco afirmou que ainda não há recomendação nem consenso de especialistas em relação ao papel de RM-RTG para auxiliar procedimentos de ablação de FA. No entanto, o consenso afirma que os dados disponíveis são interessantes o suficiente para justificar pesquisas futuras.<sup>35</sup>

### STAR AF II e DECAAF II

Embora estudos prévios tenham demonstrado o impacto positivo de buscar estratégias de ablação além do isolamento circunferencial de veias pulmonares (ICVP), o ensaio STAR FA II demonstrou um cenário diferente.<sup>23,36</sup> O STAR AF II foi um estudo multicêntrico randomizado, que comparou apenas ICVP, ICVP mais ablação linear pelo teto do átrio esquerdo e o istmo mitral e ICVP mais ablação de eletrogramas fracionados complexos. Não foi encontrada redução na recorrência de FA, quando estratégias adicionais à ICVP foram realizadas.<sup>36</sup>

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos e achados principais

Estudo, ano	Método de ablação	Estratégia de ablação	Cateter utilizado	Tempo de RM-RTG	Achados principais
McGann et al., 2008 <sup>9</sup>	ACRF	IVP em adição a debulking septal e da parede posterior do AE.	Cateter de ablação irrigado externamente	3 meses após ablação	Pacientes com relação de cicatriz > 13% são 18,5 vezes mais prováveis a terem um desfecho favorável e ausência de FA aos 3 meses.
Peters et al., 2009 <sup>10</sup>	ACRF	IVP sem adição rotina de linhas de ablação empíricas no AE.	Ponta padrão de 8 mm: N = 29 (83%); cateter de ablação de ponta irrigado de 3,5 mm: N = 6 (17%)	46 ± 28 dias após ablação	Recorrência de FA durante o primeiro ano está associado a um grau menor de cicatrização da VP e do AE após ablação.
Badger et al., 2010 <sup>11</sup>	ACRF	Isolamento do AVP com debulking septal e da parede posterior.	Cateter de ablação de ponta irrigado Thermocool de 3,5 mm	3 meses após ablação	Nos pacientes com terminação bem-sucedida da FA, a cicatriz média da parede AE total era mais alta após ablação, de 16,4 ± 9,8% (p = 0,004) e percentagem da cicatriz AVP de 66,2 ± 25,4 (p = 0,01)
Akoum et al., 2011 <sup>12</sup>	ACRF	IVP de modo circular no AVP e debulking adicional e na parede posterior do AE e no septo	Cateter decapolar de mapeamento circular: N = NR; Cateter de ablação Thermocool de 3,5 mm: N = NR	3 meses após ablação	Cicatrização geral do AE após ablação prediz a recorrência em etapas moderadas de fibrose.
McGann et al., 2011 <sup>13</sup>	ACRF	IVP, em adição a debulking septal e da parede posterior.	Cateter de ablação Thermocool de 3,5 mm	Imediatamente após ablação e 3 meses após ablação	Com 1 ano de acompanhamento, os pacientes com formação moderada de cicatriz 3 meses após ablação não tinham recorrência de FA. Em comparação, todas as recorrências ocorreram em pacientes com formação leve de cicatriz 3 meses após ablação (p = 0,02).
Hunter et al., 2013 <sup>16</sup>	ACRF e criobalão	IVP por WACA ou ablação ostial com criobalão.	Cateter de ablação irrigado de 3,5 mm: N = NR Para ablação por criobalão uma bainha FlexCath 11F aplicou um criobalão de 23 ou 28 mm: N = NR	Pré-ablação e 3 meses após ablação	A proporção de pacientes livres de FA não foi afetada por lesões de ablação identificadas na imagem: 16 de 30 pacientes (53%) com lesões de ablação identificadas permaneceram livres de FA, em comparação com 13 dos 20 pacientes (65%) sem lesões identificadas (p = 0,560).
Akoum et al., 2015 <sup>14</sup>	ACRF e criobalão	IVP com ablação por CFAE, ablação linear das linhas do ICT e outras ablações no AE (linha do teto, istmo mitral, parede posterior)	Criobalão: N = 12 (6,7 %); Ablação por radiofrequência em fase de ciclo com vários eletrodos: N = 8 (4,5 %); Cateter de radiofrequência não irrigado e de irrigação aberta: N = 157 (88,7 %)	3 meses após ablação	Quanto mais cicatrização está sobreposta a fibrose, melhor a sobrevida sem arritmias.
Parmar et al., 2015 <sup>15</sup>	ACRF	IVP e debulking adicional da parede posterior do AE	Cateter de ablação de 3,5 mm	3 meses após ablação	A má formação de cicatrizes na RM-RTG foi associada a taxas mais altas de recorrência de FA.

ACRF: ablação por cateter de radiofrequência; AE: átrio esquerdo; AVP: antro da veia pulmonar; EAFc: eletrograma atrial fracionado complexo; ECG: eletrocardiograma; EIC: ecocardiografia intracardiaca; FA: fibrilação atrial; ICT: istmo cavo-tricúspide IVP: isolamento das veias pulmonares; NR: não relatado; RM-RTG: ressonância magnética com realce tardio de gadolínio; VP: veia pulmonar; WACA: ablação circunferencial de área ampla

O estudo DECAAF demonstrou que a fibrose do AE visualizada por meio de RM-RTG foi um forte preditor dos desfechos de ablação, e quanto mais a cicatrização induzida por ablação foi sobreposta ao tecido fibrótico, melhor o desfecho.<sup>37</sup> Dessa maneira, o estudo DECAAF II irá randomizar pacientes com FA persistente para receberem ablação convencional por IVP ou IVP guiado por RM-RTG.<sup>38</sup>

### Estudos futuros

O uso aumentado de AC para correção da FA na prática clínica requer estratégias melhores para reduzir falhas após o procedimento. É necessário realizar ensaios controlados randomizados que comparem AC guiada por mapeamento eletroanatômico e métodos de ablação tradicionais. Além disso, é importante padronizar RM-RTG para detectar cicatrizes no AE

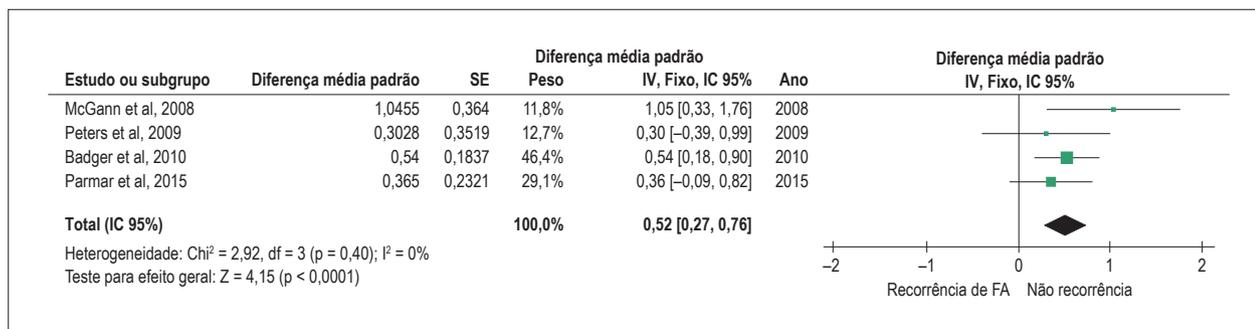


Figura 2 – Gráfico de floresta demonstrando que a extensão de cicatrização do átrio esquerdo está associada a menor recorrência de fibrilação atrial após ablação por cateter. IC: intervalo de confiança; VI: variância inversa.

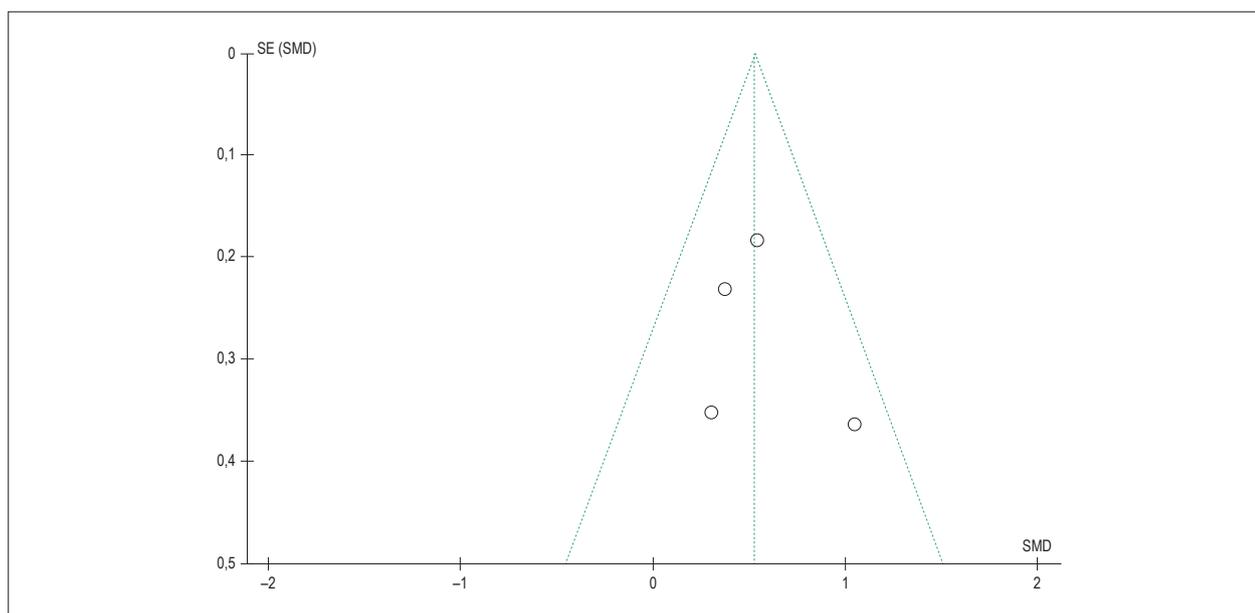


Figure 3 – Gráfico de funil mostrando nenhum viés de publicação.

com a finalidade de garantir a sua reprodutibilidade. Além disso, o desenvolvimento de RM em tempo real pode reduzir os seus custos, assim tornando possível o seu uso no futuro.

### Limitações

Embora a presente revisão sistemática e metanálise forneça um aumento significativo no número de pacientes analisados, o número de pacientes incluídos continua limitado. Além disso, apenas quatro estudos foram incluídos na análise quantitativa, todos os quais eram observacionais. Embora RM-RTG seja viável para detectar cicatrização atrial após ablação, a sua reprodutibilidade ainda precisa ser estudada.

### Conclusão

A presente revisão demonstra que a extensão de cicatrização atrial após ablação está possivelmente associada a menos

recorrência de FA após AC (SMD = 0,52; IC 95% 0,27 – 0,76;  $p < 0,0001$ ), o qual abre o caminho para estratégias de ablação guiadas por cicatrização. Porém, a reprodutibilidade deste método de imagem precisa ser estudada mais e melhorada. É necessário realizar ensaios controlados randomizados, como o ensaio DECAAF II, que investiguem os métodos de ablação baseados nesta associação com a finalidade de proporcionar aos pacientes a melhor opção de tratamento, com risco mínimo de recorrência de FA e complicações.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Barbeta LMS, Mesquita ET; Obtenção de dados: Correia ETO, Barbeta LMS; Análise estatística: Correia ETO.

**Potencial conflito de interesses**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

**Fontes de financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

**Vinculação acadêmica**

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

**Aprovação ética e consentimento informado**

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

**Referências**

1. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
2. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-6.
3. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-9.
4. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-45.
5. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996;77(3):10A-23A.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality Assessment Tool for Case Series Studies [Internet]. Maryland, USA: NIH; 2019 [cited 12 out 2018]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
9. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJ, Daccarett M, Segerson N, et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1263-71.
10. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):308-16.
11. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Haslam TS, et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):249-59.
12. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(1):16-22.
13. McGann C, Kholmovski E, Blauer J, Vijayakumar S, Haslam T, Cates J, et al. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):177-85.
14. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI Assessment of ablation-induced scarring in atrial fibrillation: analysis from the DECAAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):473-80.
15. Parmar BR, Jarrett TR, Kholmovski EG, Hu N, Parker D, MacLeod RS, et al. Poor scar formation after ablation is associated with atrial fibrillation recurrence. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(3):247-56.
16. Hunter RJ, Jones DA, Boubertakh R, Malcolm-Lawes LC, Kanagaratnam P, Juli CF, et al. Diagnostic accuracy of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and characterization of left atrial catheter ablation lesions: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(4):396-403.
17. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: An updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 15;269:170-3.
18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
19. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
20. Yoon YE, Kim HJ, Kim SA, Kim SH, Park JH, Park KH, et al. Left atrial mechanical function and stiffness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(3):140-5.
21. Ágoston G, Szilágyi J, Bencsik G, Tutuianu C, Klausz G, Sággy L, et al. Impaired adaptation to left atrial pressure increase in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(2):113-8.
22. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Pizarro C, Murillo M, Cabrera JA. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):310-26.
23. He X, Zhou Y, Chen Y, Wu L, Huang Y, He J. Left atrial posterior wall isolation reduces the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(3):267-74.
24. Eitel C, Hindricks G, Grothoff M, Gutberlet M, Sommer P. Catheter ablation guided by real-time MRI. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(8):511.
25. Ramirez FD, Birnie DH, Nair GM, Szcotka A, Redpath CJ, Sadek MM, et al. Efficacy and safety of driver-guided catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(12):1371-8.
26. Phung TN, Moyer CB, Norton PT, Ferguson JD, Holmes JW. Effect of ablation pattern on mechanical function in the atrium. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(6):648-54.
27. Pilote, L, Hüttner I, Marpole D, Sniderman A. Stiff left atrial syndrome. *Can J Cardiol*. 1988;4(6):255-7.
28. Gibson DN, Di Biase L, Mohanti P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1364-71.
29. Wylie JV, Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(5):656-62.

30. Sandhu A, Zipse MM, Borne RT, Aleong RG, Tompkins C, Schuller J, et al. Esophageal position, measured luminal temperatures, and risk of atrioesophageal fistula with atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(4):458-63.
31. Aupperle H, Doll N, Walther T, Kornherr P, Ullmann C, Schoon HA, et al. Ablation of atrial fibrillation and esophageal injury: effects of energy source and ablation technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(6):1549-54.
32. Medeiros De Vasconcelos JT, Filho SDCG, Atié J, Maciel W, De Souza OF, Saad EB, et al. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the risk still persists. *Europace.* 2017;19(2):250-8.
33. Scanavacca M. Current atrial fibrillation ablation: an alert for the prevention and treatment of esophageal lesions. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(5):354-7.
34. Chubb H, Karim R, Roujol S, Nuñez-Garcia M, Williams SE, Whitaker J, et al. The reproducibility of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging of post-ablation atrial scar: a cross-over study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):21.
35. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(4):355-83.
36. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer J, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-22.
37. Marruche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311(5):498-506.
38. National Heart, Lung, and Blood Institute. ClinicalTrials.gov [Internet]. Efficacy of Delayed Enhancement MRI-Guided Ablation vs Conventional Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (DECAAFII). Maryland, USA: NIH; 2019 [cited 17 fev 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02529319>.



## A Ressonância Nuclear Magnética já é um Método Adequado para Avaliação dos Resultados da Ablação de FA?

*Is Magnetic Resonance Imaging Already an Appropriate Method for Evaluating Patients after Atrial Fibrillation Catheter Ablation?*

Cristiano F. Pisani<sup>1b</sup> e Mauricio Scanavacca<sup>1b</sup>

Unidade Clínica de Arritmia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FM USP (HC-FMUSP), São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Extensão das Lesões de Ablação no Átrio Esquerdo e a Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter – Uma Revisão Sistemática e Metanálise

O desconhecimento da fisiopatologia da fibrilação atrial (FA) limitou por muito tempo o desenvolvimento de técnicas intervencionistas para o seu tratamento. As demonstrações de que a FA paroxística era deflagrada por extrasístoles e taquicardias oriundas principalmente do interior das veias pulmonares iniciou uma nova era no tratamento da FA. Desde então, o isolamento elétrico das veias pulmonares tornou-se o procedimento padrão na ablação da FA.<sup>1</sup>

A obtenção do isolamento elétrico durável das veias pulmonares tem sido o principal desafio técnico entre os especialistas, vencido paulatinamente ao longo dos últimos anos com a implementação de novas tecnologias para ablação mais efetiva, pois a principal causa das recorrências observadas nesses pacientes são as reconexões das veias previamente isoladas.<sup>2</sup>

O desafio tem sido maior nos pacientes com FA persistente devido a sua fisiopatologia mais complexa que envolve mecanismos adicionais pouco conhecidos, além dos focos venosos pulmonares. Admite-se que as alterações metabólicas induzidas pelo trabalho excessivo atrial durante os episódios repetitivos de FA induzam, inicialmente, o remodelamento elétrico atrial, caracterizado por alterações funcionais e transitórias dos canais iônicos das membranas celulares que modulam a atividade elétrica atrial facilitando o aparecimento de focos deflagradores em outras regiões dos átrios e condições para maior persistência em FA.<sup>3</sup>

A repetição e prolongamento da duração da FA evoluiu para o remodelamento anatômico atrial, caracterizado por alterações celulares ultraestruturais que culminam com a morte celular e sua substituição por fibrose, criando condições definitivas para o desenvolvimento de mecanismos mais complexos que mantém a FA.<sup>4,5</sup> Paralelamente, há alteração na atividade do sistema nervoso autônomo atrial (remodelamento autonômico), outro fator facilitador para ocorrência de FA.

### Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter; Complexos Atriais Prematuros; Ressonância Nuclear Magnética/métodos; Gadolínio.

**Correspondência:** Cristiano F Pisani •

Unidade Clínica de Arritmia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FM USP (HC-FMUSP) - Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: cristianopisani@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200204>

Esse conjunto de efeitos predis põem à manutenção da FA e geram uma condição mais difícil para a recuperação do ritmo sinusal estável e permanente.<sup>6</sup>

Baseadas nessas informações, várias estratégias têm sido investigadas adicionalmente ao isolamento das veias pulmonares, como o isolamento da veia cava superior, da parede posterior do átrio esquerdo, do seio coronário e do apêndice atrial esquerdo, além de criação de linhas de bloqueio atrial para evitar taquicardias macrorreentrantes; tentativas de homogeneização de áreas de tecido atrial doente e a modulação do sistema nervoso autônomo atrial também tem sido implementadas.<sup>7</sup> Todas essas estratégias acabam criando cicatrizes que se não forem homogêneas criarão potenciais substratos para o surgimento de novas taquicardias.<sup>8</sup>

Assim como na avaliação do isolamento das veias pulmonares, a principal limitação para avaliação da efetividade desses procedimentos tem sido a ausência de métodos não invasivos efetivos para avaliar a qualidade das lesões realizadas no procedimento de ablação. Até o momento, o estudo eletrofisiológico invasivo tem sido o único método capaz de demonstrar que o tecido submetido a ablação se transformou em tecido eletricamente inativo (cicatriz) eficaz no isolamento ou bloqueio da condução elétrica da área de interesse.

A ressonância magnética (RNM) do átrio esquerdo (AE) com infusão de Gadolínio e análise das áreas de fibrose pelo realce tardio tem sido considerado o método não invasivo mais promissor para avaliação da carga de cicatriz atrial dos pacientes antes da ablação, ao identificar pacientes com átrios normais e com maior probabilidade de terem procedimentos efetivos, em relação aqueles que já apresentam maior carga de fibrose e com alta probabilidade de recorrência de taquicardias atriais após o procedimento.<sup>9</sup> Outro ponto interessante é que pacientes que apresentam maior extensão de fibrose atrial apresentam maior risco de eventos embólicos.<sup>10</sup>

Já quando a RNM é utilizada após a ablação, tem a capacidade para avaliar se as lesões térmicas promovidas pela ablação resultaram em cicatrizes definitivas e também pode identificar as falhas na formação da cicatriz (*gaps*), principais responsáveis pelas recorrências após ablação.<sup>11</sup>

Nessa edição dos ABC Correia et al.<sup>12</sup> apresentam uma revisão sistemática e metanálise dos estudos que avaliaram a extensão da fibrose atrial pela RNM após a ablação por cateter de pacientes com FA. A revisão sistemática incluiu oito estudos observacionais (seis com energia de radiofrequência e dois com pacientes submetidos também à crioblação por balão). Desses, seis mostraram

associação da extensão de cicatrização do AE a menor recorrência de FA após a ablação; e a metanálise que incluiu quatro estudos com 319 pacientes também confirmou que a maior extensão de fibrose atrial após a ablação, associa-se a menor taxa de recorrência de arritmias atriais (diferença média padrão = 0,52; IC 95% 0,27 – 0,76;  $p < 0,0001$ ).

Esses dados são compatíveis com a expectativa de que os pacientes com maior taxa de isolamento das áreas de interesse, apresentem maior extensão de fibrose após a ablação. Entretanto, o estudo não deixa claro se o efeito benéfico foi devido a menor ocorrência de gaps nas lesões criadas ou se foi devido a maior extensão da ablação, por exemplo, para outras áreas como a parede posterior do AE ou septo atrial. Evidências atuais mostram que lesões extensas e controladas utilizando as novas tecnologias que produzem lesões mais efetivas e duradouras, com menos reconexões, seja com radiofrequência<sup>13</sup> ou crioablação<sup>14</sup> estão atualmente melhorando os resultados da ablação de FA.

Portanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a criação de lesões atriais extensas, não homogêneas podem inclusive promover maior recorrência

de arritmias atriais, especialmente as taquicardias atriais cicatriciais que em algumas situações podem até ser mais sintomáticas e de manejo mais complexo que a própria FA.<sup>8</sup>

Um complicador adicional é a falta de estudos demonstrando a reprodutibilidade das análises das áreas de fibrose atrial quando utilizados diferentes métodos de avaliação das imagens seja com *softwares* dedicados para processamento automático das imagens ou não. Nesse sentido, existem poucos estudos comparando as observações obtidas com a RNM com os mapas eletroanatômicos que efetivamente dirigem as ablações de FA no procedimento inicial e nas recorrências, inclusive com alguns casos sem boa concordância dos mapas com a cicatriz na RNM.<sup>11</sup>

Concluindo, a despeito do grande potencial que as imagens obtidas pela RNM com realce tardio com gadolínio, estudos adicionais são necessários para comprovar sua reprodutibilidade e efetividade na identificação da presença e no reconhecimento das características da fibrose atrial na seleção de pacientes que serão submetidos a ablação de FA e naqueles que já a realizaram.

## Referências

1. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
2. Ouyang F, Banch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110(15):2090-6.
3. Nattel S. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms. *Can J Cardiol*. 2013;29(10):1147-9.
4. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-9.
5. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1870-7.
6. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):756-65.
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLACE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160.
8. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.
9. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama*. 2014;311(5):498-506.
10. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, Bress AP, Witt DM, Han FT, et al. Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1311-21.
11. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandio P, Berrueto A, Prat-Gonzalez S, Vidal B, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):653-63.
12. Correia ETO, Barbeta L, Mesquita ET. Extent of Left Atrial Ablation Lesions and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):627-635.
13. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;20(FI\_3):f419-f27.
14. Kuck KH, Fumkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858-65.



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

## Disfunção Ventricular Direita e Rejeição em Transplante Cardíaco

### *Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection*

Luciana J. B. M. Carrion,<sup>1</sup> Alice Sperotto,<sup>2</sup> Raffaella Nazario,<sup>1,2</sup> Livia A. Goldraich,<sup>2</sup> Nadine Clausell,<sup>1,2</sup> Luís Eduardo Rohde,<sup>1,2</sup> Angela Barreto Santiago Santos<sup>1,2</sup>

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPG em Cardiologia,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Cardiologia,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A prática de triagem para complicações tem proporcionado altas taxas de sobrevida entre pacientes que receberam transplante cardíaco (TC).

**Objetivos:** Visamos avaliar se alterações no *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) estão associadas à rejeição celular.

**Métodos:** Pacientes que foram submetidos à TC em um único centro (2015 – 2016; n = 19) foram incluídos nesta análise retrospectiva. Foram avaliados um total de 170 biópsias com ecocardiogramas correspondentes. Foram realizadas comparações entre pares de biópsia/ecocardiograma com nenhuma ou leve (0R/1R) evidência de rejeição celular (n = 130 e n = 25, respectivamente) e aqueles com episódios de rejeição moderada (2R) (n = 15). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p < 0,05.

**Resultados:** A maioria dos pacientes eram mulheres (58%) com idade média de 48 ± 12,4 anos. Em comparação com os ecocardiogramas dos pacientes com rejeição 0R/1R, os pacientes com biópsias 2R apresentaram maior espessura da parede posterior do VE, relação E/e' e relação E/A, em comparação com o outro grupo. A função sistólica do VE não diferiu entre os grupos. Por outro lado, a função sistólica do VD foi reduzida no grupo 2R em comparação ao outro grupo, quando avaliada por TAPSE, onda S e variação fracional da área do VD. Adicionalmente, SLG VD (-22,97 ± 4,4% no grupo 0R/1R vs. -20,6 ± 4,9% no grupo 2R, p = 0,038) foi reduzido no grupo 2R, em comparação com o grupo 0R/1R.

**Conclusão:** Em pacientes de TC, rejeição celular aguda moderada está associada à disfunção sistólica do VD, avaliado pelo *strain* do VD, bem como por parâmetros ecocardiográficos convencionais. Vários parâmetros ecocardiográficos podem ser utilizados para realizar triagem para rejeição celular. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):638-644)

**Palavras-chave:** Disfunção Ventricular Direita; Transplante Cardíaco; Rejeição de Enxerto; Ecocardiografia/método; *Strain*; Speckle Tracking.

### Abstract

**Background:** The practice of screening for complications has provided high survival rates among heart transplantation (HTx) recipients.

**Objectives:** Our aim was to assess whether changes in left ventricular (LV) and right ventricular (RV) global longitudinal strain (GLS) are associated with cellular rejection.

**Methods:** Patients who underwent HTx in a single center (2015 – 2016; n = 19) were included in this retrospective analysis. A total of 170 biopsies and corresponding echocardiograms were evaluated. Comparisons were made among biopsy/echocardiogram pairs with no or mild (0R/1R) evidence of cellular rejection (n = 130 and n = 25, respectively) and those with moderate (2R) rejection episodes (n=15). P-values < 0.05 were considered statistically significant

**Results:** Most patients were women (58%) with 48 ± 12.4 years of age. Compared with echocardiograms from patients with 0R/1R rejection, those of patients with 2R biopsies showed greater LV posterior wall thickness, E/e' ratio, and E/A ratio compared to the other group. LV systolic function did not differ between groups. On the other hand, RV systolic function was more reduced in the 2R group than in the other group, when evaluated by TAPSE, S wave, and RV fractional area change (all p < 0.05). Furthermore, RV GLS (-23.0 ± 4.4% in the 0R/1R group vs. -20.6 ± 4.9% in the 2R group, p = 0.038) was more reduced in the 2R group than in the 0R/1R group.

**Conclusion:** In HTx recipients, moderate acute cellular rejection is associated with RV systolic dysfunction as evaluated by RV strain, as well as by conventional echocardiographic parameters. Several echocardiographic parameters may be used to screen for cellular rejection. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):638-644)

**Keywords:** Ventricular Dysfunction, Right; Heart Transplantation; Graft Rejection; Echocardiography/methods; Strain; Speckle Tracking.

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

Correspondência: Angela Barreto Santiago Santos •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Cardiologia - Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2061. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: [abssantos@hcpa.edu.br](mailto:abssantos@hcpa.edu.br)

Artigo recebido em 24/01/2019, revisado em 03/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190054>

### Introdução

Ao longo das últimas cinco décadas, o transplante cardíaco (TC) tem se estabelecido como uma opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal.<sup>1,2</sup> Os aprimoramentos das técnicas cirúrgicas, da seleção dos pacientes, dos medicamentos imunossuppressores e dos protocolos pós-TC têm contribuído para o sucesso dessa terapia, e têm aumentado a sobrevida dos pacientes.<sup>2-5</sup>

O acompanhamento pós-TC foca-se na triagem ativa para complicações. A biópsia endomiocárdica periódica pode diagnosticar a maioria dos casos de rejeição celular aguda (RCA), nos quais os pacientes são, em sua maioria, assintomáticos e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) permanece normal.<sup>2,6</sup> Porém, a biópsia endomiocárdica é um procedimento invasivo e dispendioso, com complicações potencialmente graves.<sup>2,7-9</sup> Por este motivo, a busca por outros métodos que possam ser usados na triagem para rejeição está se tornando cada vez mais importante. Alguns estudos sobre novas técnicas ecocardiográficas, como ecocardiografia speckle tracking bidimensional (2D STE), têm demonstrado que a redução de *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) está associada à rejeição do enxerto, e pode ser utilizada para detectar disfunção miocárdica subclínica precoce. Porém, não há consenso na literatura em relação à aplicabilidade clínica da avaliação do SLG neste cenário.<sup>2-6,10</sup> Além disso, pouco se sabe sobre o SLG do ventrículo direito (VD) e o seu papel potencial na rejeição, fato que destaca as lacunas de pesquisa nesta área.<sup>10-12</sup>

Na busca de expandir o conhecimento atual sobre disfunção miocárdica precoce e rejeição do enxerto, o presente estudo foi desenhado para avaliar se alterações no *strain* miocárdico por speckle tracking estão associados à RCA. Especificamente, nós visamos avaliar se reduções no SLG VE e no SLG VD estão associadas à rejeição cardíaca do enxerto.

### Métodos

#### População do estudo

Foram incluídos nesta análise todos os pacientes adultos (idade > 18 anos) que foram submetidos a TC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2015 e 2016. Durante o período, os pacientes receberam monitoramento de rotina de acordo com o protocolo hospitalar, e seus dados foram analisados durante os primeiros 18 meses de acompanhamento pós-TC. Dos 20 pacientes que receberam transplantes (todos pela técnica bicaval), 19 foram incluídos nesta análise, e 1 paciente, que morreu antes da primeira biópsia endomiocárdica devido à rejeição hiperaguda do enxerto, foi excluído. O protocolo institucional de acompanhamento padrão, que serviu de guia para este estudo, consistia-se de biópsias semanais durante o primeiro mês pós-TC; biópsias quinzenais durante o segundo e o terceiro mês pós-TC; biópsias mensais do quarto ao sexto mês pós-TC; e biópsias subsequentes a cada 3 a 4 meses até completar 18 meses de acompanhamento. Cada biópsia foi seguida por ecocardiografia, buscando detectar complicações pós-biópsias.

Das 257 biópsias realizadas até julho 2017, 170 tinham ecocardiogramas com imagens adequadas para análise de *strain* pelo método de speckle tracking e foram, portanto, incluídas neste estudo (Figura 1). Foram realizadas comparações entre pares de biópsia/ecocardiograma com evidência de rejeição ausente (0R) ou leve (1R) (n = 130 e n = 25, respectivamente) e com episódios de rejeição moderada (2R) (n = 15). O presente estudo foi realizado em acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinki, e seu protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional.

#### Análise ecocardiográfica

Todos os ecocardiogramas foram analisados offline em uma estação de trabalho TOMTEC (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Alemanha) por um ecocardiografista experiente (LJBMC), cego aos dados clínicos e às biópsias correspondentes. As medidas foram obtidas de acordo com os padrões da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE, sigla em inglês), incluindo espessuras das paredes septal e posterior; diâmetros do VE, VD, aorta, e átrio esquerdo; fluxo transmitral; velocidades de relaxamento anular mitral e tricúspide; e excursão anular tricúspide.

Foram realizadas as medidas ecocardiográficas da função VD utilizando o corte apical de 4 câmaras. A excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) foi medida como o movimento longitudinal do anel tricúspide da diástole final à sístole final, utilizando o modo M. A velocidade da onda sistólica do anel lateral tricúspide derivada do Doppler tecidual (onda S) foi obtida alinhando o segmento basal e o anel tricúspide com o cursor Doppler. A variação fracional da área (VFA) do VD foi avaliada pelo traçado manual das áreas do VD, conforme o seguinte: (área diastólica final do VD – área sistólica final do VD)/área diastólica final do VD × 100.

A análise da deformação miocárdica (SLG) foi realizada utilizando software específico (2D CPA TTA2.20.01, TomTec) de speckle tracking no modo B para o VE e o VD. Este software suplanta a dependência do ângulo de aquisição da imagem e identifica movimento cardíaco rastreando múltiplos pontos de referência ao longo do tempo. No final da sístole, conforme definido por ECG, foram estabelecidos três marcadores na borda endocárdica (dois basais e um apical), com detecção automática de speckles pela borda endocárdica da cavidade especificada (VE ou VD). Foram realizados ajustes manuais quando necessário. No VE, o *strain* sistólico de pico para cada corte apical bidimensional (de 2, 3, e 4 câmaras) foi obtido a partir da média dos 6 segmentos traçados, enquanto o SLG VE foi obtido a partir da média do *strain* sistólico de pico dos cortes apicais. No VD, o SLG VD foi definido como o *strain* sistólico de pico combinando a parede livre e o septo (Figura 2). Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal, e foi analisado um único ciclo cardíaco. Foram excluídas as imagens nas quais a má qualidade impedia análise de speckles em 2 ou mais segmentos consecutivos, imagens abrangendo menos de 1 ciclo cardíaco completo e cortes excessivamente tangenciais. Foram utilizados os volumes sistólicos e diastólicos finais do VE e do VD para derivar outras medidas de função miocárdica, como FEVE (pelo método de Simpson modificado) e VFA do VD.

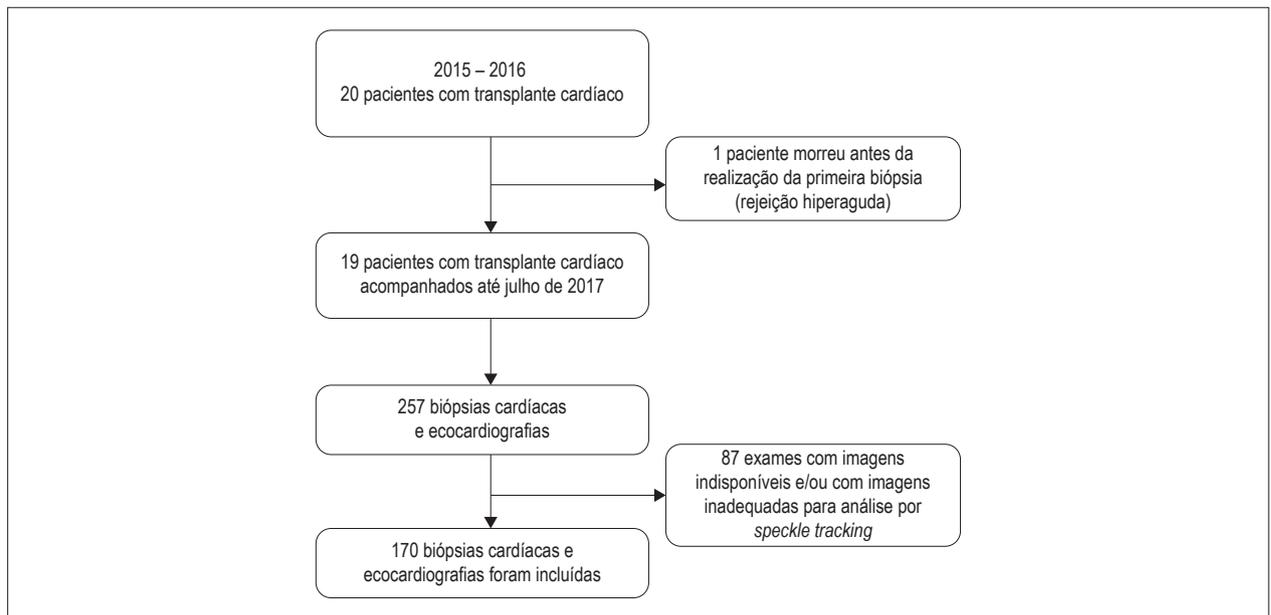


Figura 1 – Viabilidade da avaliação de strain por speckle tracking.

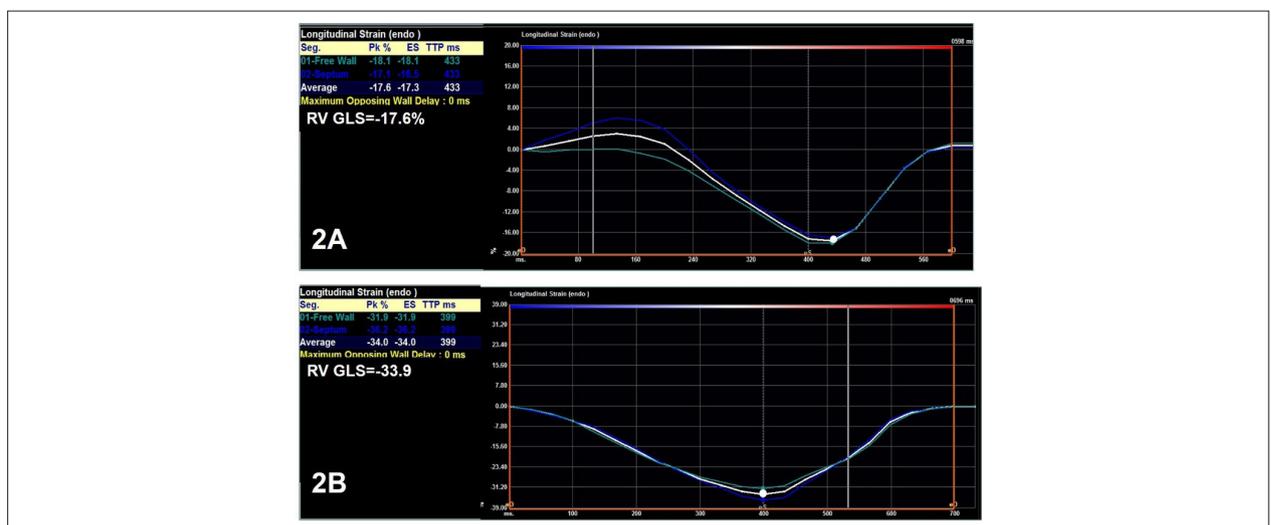


Figura 2 – Imagem de speckle tracking bidimensional para análise do ventrículo direito em um paciente de transplante cardíaco no momento de rejeição 2R comprovada por biópsia (Painel 2A) e no mesmo paciente no momento de biópsia sem rejeição (Painel 2B). As curvas representam curvas de strain longitudinal, e o ponto branco representa o strain sistólico de pico, que foram utilizados para medir função contrátil do ventrículo direito.

Foi avaliada a variabilidade intra-observador para SLG VE e SLG VD em uma amostra de 20 ecocardiogramas aleatoriamente selecionadas. Os coeficientes de variação foram de 3,8% e 6,7% para SLG VE e SLG VD, respectivamente. Os coeficientes de correlação intraclassa foram 0,96 para SLG VE (intervalo de confiança de 95%: 0,91 – 1,0) e 0,80 para SLG VD (intervalo de confiança de 95%: 0,59 – 1,0).

### Biópsia endomiocárdica

As biópsias endomiocárdicas foram agendadas conforme protocolo institucional. Todas foram realizadas por um acesso da veia jugular interna, no laboratório de cateterismo. Durante o procedimento, uma bainha foi introduzida no septo

interventricular pela válvula tricúspide, e 3 – 6 fragmentos pequenos foram coletados com um biótomo cardíaco para análise histológica. As amostras de tecido foram avaliadas por um único patologista experiente, o qual estava cego aos resultados dos estudos ecocardiográficos. As biópsias foram examinadas para RCA e classificadas em uma escala de 0R a 3R de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT, sigla em inglês).<sup>13</sup> Todos os pacientes com biópsias classificadas como  $\geq 2R$  foram tratados com um regime padrão para rejeição, enquanto aqueles com biópsias classificadas como 1R foram monitorados cuidadosamente, permanecendo em terapia de imunossupressão de manutenção, de acordo com protocolos institucionais.

### Análise estatística

Os dados contínuos com distribuição normal foram expressos como média e desvio padrão, e os dados categóricos foram representados como frequências absolutas e relativas. As variáveis ecocardiográficas foram comparadas utilizando ANOVA ajustada para cada paciente com TC, contemplando medidas repetidas. Todas as análises estatísticas foram realizadas no pacote de software SPSS. Todos os testes foram bilaterais, e foram considerados estatisticamente significantes os valores de  $p < 0,05$ .

### Resultados

A maioria dos receptores do TC ( $n = 19$ ) acompanhados neste estudo eram mulheres ( $n = 11$ ; 58%), com uma idade média de  $48 \pm 12,4$  anos. Em geral, poucos tinham comorbidades, e a etiologia principal da insuficiência cardíaca era de origem não isquêmica. A maioria dos doadores eram homens jovens, com uma idade média de 29 anos (Tabela 1).

Das 257 biópsias realizadas neste período, os resultados de 66% ( $n = 170$ ) estavam correlacionados às ecocardiografias. Das biópsias excluídas da análise (87 sem ecocardiogramas correspondentes), 24 apresentaram rejeição 1R; duas apresentaram rejeição 2R; e uma apresentou rejeição 3R. Das 170 biópsias analisadas neste estudo, 15 biópsias de 12 pacientes pós TC apresentaram rejeição 2R, e

155 apresentaram nenhuma evidência de rejeição celular ou rejeição 1R ( $n = 130$  e  $n = 25$ , respectivamente).

### Estrutura e função cardíaca

Em comparação com os exames dos pacientes sem rejeição ou com rejeição 1R, os ecocardiogramas das biópsias correspondentes aos episódios de rejeição 2R revelaram maior espessura da parede posterior do VE, que não refletiu um aumento na massa do VE ou na espessura relativa da parede. Nos exames dos pacientes com rejeição 2R, as medidas da função diastólica apresentaram um aumento na relação E/e' medial e lateral e na relação E/A (Tabela 2).

A função sistólica do VE não diferiu entre os grupos quando foi avaliada pelo método tradicional (FEVE) ou pelo SLG VE ( $-20,2 \pm 3,3\%$  no grupo 0R/1R vs.  $-19,5 \pm 3,3\%$  no grupo 2R,  $p = 0,351$ ). Por outro lado, a função sistólica do VD foi reduzida no grupo 2R em comparação com o outro grupo, quando avaliada por TAPSE, onda S e VFA do VD. Adicionalmente, SLG VD ( $-22,97 \pm 4,4\%$  no grupo 0R/1R vs.  $-20,6 \pm 4,9\%$  no grupo 2R,  $p = 0,038$ ) foi reduzido no grupo 2R, em comparação com o grupo 0R/1R (Figura 3).

### Discussão

Nesta análise retrospectiva de 170 ecocardiogramas e biópsias endomiocárdicas correspondentes, o nosso achado

**Tabela 1 – Características de linhas de base da população do estudo**

Variável	Valor
<b>Pacientes de TC (n = 19)</b>	
Sexo masculino, n (%)	8 (42%)
Idade no momento do TC (anos)	$47,7 \pm 12,4$
<b>Comorbidades</b>	
Diabetes, n (%)	5 (25%)
Hipertensão, n (%)	4 (20%)
Obesidade, n (%)	4 (20%)
Acidente vascular cerebral, n (%)	5 (25%)
Dislipidemia, n (%)	1 (5%)
Doença vascular periférica, n (%)	3 (15%)
Tabagismo atual, n (%)	7 (35%)
Tempo até TC (dias)	$80 \pm 105$
Tempo isquêmico antes do TC (min)	$225 \pm 57$
<b>Etiologia da insuficiência cardíaca</b>	
Doença isquêmica cardíaca, n (%)	2 (10%)
Cardiomiopatia não-isquêmica, n (%)	17 (89%)
<b>Doadores</b>	
Sexo masculino, n (%)	13 (65%)
Idade (anos)	$29 \pm 7,6$
Área de superfície corporal ( $m^2$ )	$1,78 \pm 1,4$
Tabagismo atual, n (%)	0 (0%)

Dados expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou n (%). TC: transplante cardíaco.

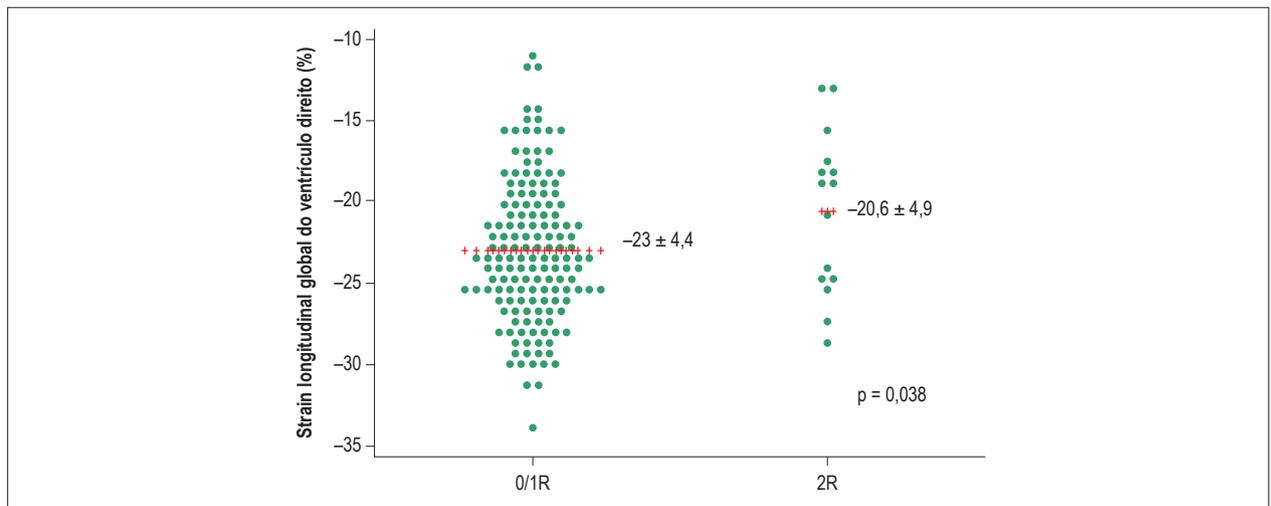


Figura 3 – Distribuição da rejeição nas biópsias cardíacas pelos resultados de strain longitudinal global do ventrículo direito após transplante cardíaco.

Tabela 2 – Estrutura e função cardiovascular

Variáveis	0R/1R N = 155	2R N = 15	Valor de p
Diâmetro da aorta (mm)	33,0 ± 4,1	32,4 ± 5,7	0,575
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	40,8 ± 5,6	42,5 ± 7,7	0,372
Espessura do SI (mm)	11,2 ± 1,4	11,5 ± 1,6	0,439
Espessura da PP (mm)	10,4 ± 1,4	11,3 ± 1,5	0,013
Espessura relativa da parede	0,49 ± 0,08	0,53 ± 0,08	0,115
Diâmetro diastólico final do VE (mL)	42,4 ± 4,1	43,0 ± 2,7	0,550
Diâmetro sistólico final do VE (mL)	28,2 ± 4,4	28,3 ± 3,7	0,936
Volume diastólico final do VE (mL)	88,2 ± 24,3	84,6 ± 18,0	0,593
Volume sistólico final do VE (mL)	35,7 ± 12,9	37,2 ± 12,9	0,618
Diâmetro basal do VD (mm)	40,2 ± 4,4	40,9 ± 2,9	0,550
Área diastólica final do VD (cm <sup>2</sup> )	20,2 ± 4,3	21,4 ± 3,8	0,302
Área sistólica final do VD (cm <sup>2</sup> )	10,9 ± 3,1	12,8 ± 3,8	0,024
Massa do VE (g)	157,2 ± 33,9	173,9 ± 33,7	0,057
Fração de ejeção do VE, Teichholz (%)	62,3 ± 7,9	63,2 ± 8,4	0,714
Fração de ejeção do VE, Simpson (%)	59,6 ± 7,9	56,5 ± 8,6	0,122
TAPSE (mm)	13,8 ± 3,4	10,9 ± 2,2	0,009
Variação fracional da área do VD (cm/s)	46,2 ± 8,6	40,8 ± 10,2	0,016
E/A	1,56 ± 0,55	2,07 ± 0,82	0,017
Tempo de desaceleração (ms)	183,0 ± 41,8	158,2 ± 20,8	0,157
e' medial (cm/s)	7 ± 2	7 ± 2	0,653
e' lateral (cm/s)	12 ± 3	9 ± 2	0,100
E/e' medial	11,9 ± 4,4	20,6 ± 4,4	0,001
E/e' lateral	7,6 ± 3,5	13,3 ± 5,2	0,006
Onda S (cm/s)	10,0 ± 2,1	8,3 ± 1,8	0,035
Strain longitudinal global LV (%)	-20,2 ± 3,3	-19,5 ± 3,3	0,351

Dados expressos como média ± desvio padrão ou n (%). Valor p calculado por ANOVA ajustada para pacientes com transplante cardíaco. E/A: relação das velocidades de enchimento mitral precoce a tardio; E/e': relação das velocidades de enchimento mitral a relaxamento mitral; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; Onda S: velocidade sistólica lateral tricúspide; PP: parede posterior; SI: septo interventricular; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

principal foi que a rejeição celular moderada (2R) foi associada à disfunção contrátil de VD avaliada por SLG VD, bem como por parâmetros ecocardiográficos convencionais como TAPSE, onda S e VFA. Por outro lado, não houve alterações na função sistólica do VE neste grupo. Adicionalmente, rejeição moderada foi associada a um aumento na espessura da parede posterior do VE, na relação E/e' e na relação E/A.

Na busca de métodos não invasivos para auxiliar na triagem para rejeição celular, alguns estudos avaliaram *strain* e a *strain rate* por Doppler tecidual (DT). Marciniak et al.,<sup>10</sup> estudando uma população de 31 pacientes com 106 pares de biópsia/ecocardiograma, demonstraram uma redução em *strain* e *strain rate* no DT em segmentos basais e apicais da parede livre do VD e em segmentos médios da parede lateral do VE no grupo com  $\geq$  rejeição 1B, sugerindo que estes achados possam ser uma ferramenta adicional na detecção de rejeição aguda. Os mesmos autores também observaram que, quando o acometimento histopatológico era leve ( $< 2B$ ), essas alterações assumiram um padrão de acometimento segmentar, com pouco ou nenhum impacto no SLG, revelando uma baixa sensibilidade do último para rejeição de baixo grau.<sup>10</sup> Mais recentemente, o advento da avaliação da função miocárdica regional ou global por speckle tracking forneceu uma técnica mais robusta para a detecção de disfunção miocárdica subclínica, superando as limitações de *strain* medido pelo DT, especialmente a dependência na aquisição prospectiva e o ângulo de aquisição.<sup>10,11</sup> Pelo menos 3 estudos, publicados quase concomitantemente, mostraram uma redução em SLG VE relacionada à rejeição,<sup>14-16</sup> enquanto um outro grupo, como no nosso estudo, não achou diferenças em SLG VE ao comparar exames de pacientes com leve ou nenhuma rejeição com aqueles de pacientes com rejeição moderada.<sup>17</sup> Vale ressaltar que os valores de SLG VE, mesmo no grupo OR do nosso estudo, excederam as faixas relatadas como normais após TC na literatura.<sup>18,19</sup>

Avaliação de parâmetros do VD como potenciais marcadores de rejeição subclínica foi relativamente menos explorada em estudos prévios. Clemmensen et al. estudaram um grupo de 36 pacientes de TC, achando que a TAPSE foi reduzida no grupo com rejeição celular.<sup>16</sup> Outro grupo, que estudou um número parecido de pacientes ( $n = 34$ ), achou uma redução no *strain* da parede livre do VD associada à rejeição  $\geq 2R$ .<sup>15</sup> Estes achados foram observados como uma tendência parecida no nosso estudo, onde a diminuição da função do VD foi demonstrado por TAPSE, onda S, VFA e SLG pico do VD em rejeição moderada. Eleid et al. demonstraram uma diminuição do SLG VE no começo do período pós-TC, e a associação da ausência de melhoramento no SLG durante o acompanhamento foi um preditor independente de pior prognóstico nesses pacientes, independente dos resultados histopatológicos das biópsias endomiocárdicas.<sup>20</sup>

Adicionalmente, o começo do período pós-TC é um momento de adaptação do coração novo ao espaço torácico, em uma posição diferente do tórax em comparação com o coração nativo, com alterações estruturais esperadas, por exemplo, aumento na massa do VE e na espessura da

parede devido à infiltração de células inflamatórias e edema do enxerto, as quais fazem parte do processo fisiológico do TC. Estas abnormalidades melhoram gradualmente durante os primeiros 6 meses pós-TC, mas podem ser variáveis de confusão com alguns sinais de rejeição do enxerto.

Além disso, em concordância com os achados do nosso estudo, a hipertrofia do VE e alterações na função diastólica, especialmente pressão de enchimento do VE, têm sido associadas à rejeição celular, apesar da sensibilidade menor destes achados, que podem ser confundidos com as alterações habituais pós-TC.<sup>15,18</sup>

Devem ser observadas algumas limitações desta análise. Considerando que a maioria das ecocardiografias pelas quais as biópsias correspondentes estavam disponíveis foi realizada para detectar complicações da biópsia endomiocárdica, como efusão pericárdica e lesão da válvula tricúspide, muitos desses exames não conseguiram incluir uma avaliação detalhada da função e das dinâmicas cardíacas. Consequentemente, tivemos que excluir 34% das biópsias. Também constituiu uma limitação o desenho de único centro desta pesquisa, principalmente porque foi realizado em uma instituição que está ainda no processo de expandir o seu programa de TC, fato que justifica o pequeno tamanho da amostra. Informações sobre rejeição mediada por anticorpos não foram incluídas neste estudo; portanto, achados ecocardiográficos por essa situação não podem ser extrapolados. Em geral, o estudo compreendeu uma população de baixo risco imunológico.

## Conclusões

Em conclusão, na avaliação de *strain* pelo 2D STE, bem como por métodos ecocardiográficos convencionais, achamos evidências de disfunção sistólica do VD após TC em pacientes com rejeição moderada, em comparação com aqueles sem sinais significativos de rejeição na histopatologia. Função sistólica do VE permaneceu sem alterações, sugerindo que a disfunção subclínica do VE possa surgir após a disfunção do VD. Além disso, pacientes cujas biópsias evidenciaram rejeição moderada tinham maior hipertrofia do VE e pior função diastólica e pressão de enchimento do VE na ecocardiografia. O papel destes achados na triagem e no diagnóstico da rejeição, que podem resultar em atualizações que mudarão a prática dos protocolos das biópsias endomiocárdicas, ainda precisa ser explorado em um estudo prospectivo multicêntrico.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Carrion LFBM, Rohde LE, Santos ABS; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Carrion LFBM, Santos ABS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N.

## 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 Luciana J. B. M. Carrion pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do UFRGS – Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número de protocolo CAAE 68562717.9.0000.5327. 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. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037-46.
2. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):919-48.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplant Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
4. Clemmensen TS, Munk K, Tram EM, Ilkjaer LB, Severinsen IK, Eiskjaer H. Twenty years' experience at the Heart Transplant Center, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark. *Scand Cardiovasc J.* 2013;47(6):322-8.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplant: 29th Official Adult Heart Transplant Report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1052-64.
6. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(7):815-8.
7. Baraldi-Jenkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(1 Pt 1):63-7.
8. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-33.
9. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation.* 2010;122(9):900-9.
10. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(3):213-21.
11. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, et al. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1104-10.
12. Sato T, Kato TS, Kamamura K, Hashimoto S, Shishido T, Mano A, et al. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(5):536-43.
13. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(11):1710-20.
14. Clemmensen T.S., Løgstrup B.B., Eiskjær H., Poulsen S.H. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):330-9.
15. Mingo SS, Moñivas VP, Lunar IG, Mitroi CD, Goirigolzarri JA, Rivero B, et al. Usefulness of two-dimensional strain parameters to diagnose acute rejection after heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1149-56.
16. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):184-93.
17. Ortiz MR, Peña ML, Mesa D, Delgado M, Romo E, Santisteban M, et al. Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography.* 2015;32(2):229-37.
18. Ingvarsson A, WertherEvaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stågmö M, et al. Normal reference ranges for transthoracic echocardiography following heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):349-60.
19. Antończyk K, Niklewski T, Antończyk R, Zakliczyński M, Zembala M, Kukulski T. Evaluation of the graft mechanical function using speckle-tracking echocardiography during the first year after orthotopic heart transplantation. *Ann Transplant.* 2018 Aug 8;23:554-60.
20. Eleid MF, Caracciolo G, Cho EJ, Scott RL, Steidley DE, Wilansky S, et al. Natural history of left ventricular mechanics in transplanted hearts: relationships with clinical variables and genetic expression profiles of allograft rejection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(10):989-1000.



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

## Transplante Cardíaco e a “Câmara Secreta”: Como a Avaliação Ecocardiográfica do Ventrículo Direito pode Revelar a Rejeição Celular Aguda

*Heart Transplantation and the “The secret Chamber”: How Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle Can Reveal Acute Cell Rejection*

Henrique Turin Moreira<sup>1</sup>  e Minna Moreira Dias Romano<sup>1</sup> 

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP<sup>1</sup> Ribeirão Preto, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Disfunção Ventricular Direita e Rejeição em Transplante Cardíaco

Embora o transplante (Tx) cardíaco tenha alcançado grande evolução técnica e científica nas últimas décadas, a rejeição celular aguda (RCA) ainda representa uma importante ameaça aos pacientes submetidos a esse procedimento. Protocolos de rastreamento de rejeição aguda associados à terapêutica imunossupressora precoce são essenciais para o sucesso do mesmo. No entanto, a biópsia endomiocárdica, embora dispendiosa e invasiva, ainda é método de referência para o rastreamento da RCA.

A RCA relaciona-se a danos incipientes na função miocárdica,<sup>1</sup> que podem não ser detectados pelas técnicas ecocardiográficas convencionais de análise da função miocárdica. A deformação miocárdica, analisada pela técnica de rastreamento de pontos, é capaz de detectar disfunção miocárdica incipiente em diversas patologias, dentre elas, a RCA pós Tx cardíaco.<sup>2</sup>

Em recente metanálise envolvendo 10 estudos com semelhanças metodológicas, Elkaryone et al.,<sup>3</sup> analisaram 511 pacientes e 1.267 biópsias endomiocárdicas. A sensibilidade da deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo (VE), expressa pelo GLS, para detectar RCA diagnosticada por biópsia endomiocárdica foi de 78%, com especificidade de 68%.<sup>3</sup> Ademais, as alterações de deformação miocárdica do VE já foram demonstradas como preditores independentes de desfechos clínicos após o Tx cardíaco.<sup>4</sup> Importante ressaltar que nem sempre as imagens ecocardiográficas permitem a análise de deformação miocárdica nesta população, uma vez que o coração transplantado pode estar em posição mais medial na cavidade torácica, dificultando a obtenção de imagens de boa qualidade, como previamente demonstrado.<sup>2</sup> No entanto, a despeito de estudos das alterações de VE neste cenário, menos conhecimento foi acumulado até o momento atual acerca das correlações entre alterações do ventrículo direito (VD) e RCA após Tx cardíaco. É reconhecido o aumento das dimensões desta câmara associado à leve redução de sua

função sistólica na evolução natural de pacientes após o Tx cardíaco.<sup>5-7</sup>

O trabalho de Carrion et al.,<sup>8</sup> demonstram que pacientes com sinais de RCA significativa pela biópsia endomiocárdica apresentam redução de parâmetros de função diastólica ventricular esquerda, além de sinais de aumento da espessura da parede posterior do VE, comparados aos sem rejeição significativa. Divergente de outros estudos, não houve diferença significativa da deformação longitudinal do VE entre este grupo e aquele que não apresentou sinais de rejeição significativa. Vale ressaltar que a maioria dos estudos prévios usou, para análise da deformação miocárdica, *softwares* vendedores-dedicados, enquanto Carrion et al.,<sup>8</sup> usaram *software* independente de vendedor na análise das imagens,<sup>8</sup> o que poderia explicar, pelo menos em parte, as divergências citadas, uma vez que ainda não há padronização entre *softwares* de diferentes vendedores.<sup>8</sup>

Outra possível fonte de divergência entre o presente estudo e investigações prévias é a metodologia empregada para a medida da deformação miocárdica. Carrion et al.,<sup>8</sup> realizaram a medida do pico sistólico da deformação miocárdica, assim como recomendado pelas mais recentes diretrizes internacionais,<sup>9</sup> enquanto outros trabalhos utilizaram o pico de deformação miocárdica de todo o ciclo cardíaco.<sup>9</sup> Ainda, o *software* utilizado para análises por Carrion et al.<sup>8</sup> baseia-se na análise da deformação endocárdica, enquanto outros *softwares* disponíveis, e historicamente mais utilizados, analisaram a deformação miocárdica de toda a espessura da parede, incluindo todas as suas camadas, também chamada deformação transmural.<sup>10</sup> Neste estudo os parâmetros ecocardiográficos convencionais de análise da função do VD, assim como a deformação miocárdica do VD, apresentaram-se significativamente reduzidos no grupo de pacientes com sinais de RCA em comparação com aqueles sem rejeição significativa.<sup>11</sup> Além disso, o grupo com RCA moderada também mostrou alterações sugestivas de pior função diastólica do VE em comparação com o grupo sem rejeição significativa.

Dessa forma, permanece a dúvida se o envolvimento da função sistólica do VD é primário, devido à RCA, ou secundário ao aumento retrógrado das pressões de enchimento do VE. Além disso, não apenas a deformação miocárdica do VD, mas também os parâmetros convencionais de avaliação funcional dessa câmara cardíaca mostraram-se significativamente diferente entre os dois grupos estudados

### Palavras-chave

Rejeição Celular Aguda; Transplante do Coração; Biópsia Endomiocárdica; Rejeição do Enxerto; Ecocardiografia/métodos.

**Correspondência:** Minna Moreira Dias Romano •  
Campus Universitário HCRP-USP - CEP 14048-900  
E-mail: minna@fmrp.usp.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200177>

por Carrion et al.,<sup>8</sup> Estudos prévios demonstram que a deformação sistólica do VD, especialmente de sua parede livre, apresenta maior correlação com a função sistólica do VD, avaliada por métodos de referência, em comparação com parâmetros ecocardiográficos convencionais, tanto em cardiopatias isquêmicas, quanto em não-isquêmicas.<sup>12-14</sup> Embora a comparação da acurácia diagnóstica dos parâmetros funcionais do VD para diagnóstico da RCA não tenha sido abordada por Carrion et al.,<sup>8</sup> essa questão é ponto relevante

a ser esclarecido em estudos futuros, para desse modo nortear o emprego dessas técnicas na rotina clínica pós Tx cardíaco.

Assim, para uma ciência que há pouco tempo conseguiu reconhecer e “apontar” para a “câmara secreta”, o VD, o trabalho de Carrion et al.,<sup>8</sup> reforça a importância da avaliação ecocardiográfica da mesma para a detecção não invasiva da disfunção miocárdica incipiente relacionada à RCA em pacientes em seguimento após Tx cardíaco.

## Referências

- Ruiz Ortiz M, Pena ML, Mesa D, Delgado M, Romo E, Santisteban M, et al. Impact of asymptomatic acute cellular rejection on left ventricle myocardial function evaluated by means of two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients. *Echocardiography*. 2015;32(2):229-37.
- Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):919-48.
- Elkaryoni A, Altibi AM, Khan MS, Okasha O, Ellakany K, Hassan A, et al. Global longitudinal strain assessment of the left ventricle by speckle tracking echocardiography detects acute cellular rejection in orthotopic heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*. 2020;37(2):302-9.
- Kobayashi Y, Sudini NL, Rhee JW, Aymami M, Moneghetti KJ, Bouajila S, et al. Incremental Value of Deformation Imaging and Hemodynamics Following Heart Transplantation: Insights From Graft Function Profiling. *JACC Heart Fail*. 2017;5(12):930-9.
- Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stagmo M, et al. Normal Reference Ranges for Transthoracic Echocardiography Following Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):349-60.
- Monivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodriguez Gonzalez E, Restrepo Cordoba MA, Jimenez Sanchez D, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography*. 2016;33(5):703-13.
- Harrington JK, Richmond ME, Woldu KL, Pasumarti N, Kobsa S, Freud LR. Serial Changes in Right Ventricular Systolic Function Among Rejection-Free Children and Young Adults After Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(8):1027-35 e2.
- Carrion JBM, Sperotto A, Nazario R, Goldraich L, Clausell N, Rohde LE, et al. Disfunção ventricular direita e rejeição do transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):638-644.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-81, e2.
- Ruiz-Ortiz M, Rodriguez-Diego S, Delgado M, Kim J, Weinsaft JW, Ortega R, et al. Myocardial deformation and acute cellular rejection after heart transplantation: Impact of inter-vendor variability in diagnostic effectiveness. *Echocardiography*. 2019;36(12):2185-94.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93.
- Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural strain in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2560-6.
- Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction in Chagas Disease Defined by Speckle-Tracking Echocardiography: A Comparative Study with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5):493-502.
- Lemarie J, Huttin O, Girerd N, Mandry D, Juilliere Y, Moulin F, et al. Usefulness of Speckle-Tracking Imaging for Right Ventricular Assessment after Acute Myocardial Infarction: A Magnetic Resonance Imaging/Echocardiographic Comparison within the Relation between Aldosterone and Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):818-27 e4.



## A Hidroterapia Reduz a Rigidez Arterial em Gestantes Hipertensas Crônicas

*Hydrotherapy Reduces Arterial Stiffness in Pregnant Women With Chronic Hypertension*

Giovana Macêdo Linhares,<sup>1</sup> Antonio Vieira Machado,<sup>1</sup> Marcus Vinícius Bolívar Malachias<sup>1</sup>

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Instituto de Pesquisas e Pós-Graduação,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A hipertensão arterial crônica (HAC) e o aumento da rigidez arterial (RA) elevam o risco de complicações na gestação, como pré-eclâmpsia sobreposta e baixo crescimento fetal.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da hidroterapia, uma modalidade de tratamento não farmacológico, sobre a RA de gestantes com HAC.

**Métodos:** Estudo transversal para avaliação do efeito de uma sessão padronizada de hidroterapia sobre a RA de gestantes com HAC e controles. Utilizamos o equipamento Mobil-O-Graph® NG para medidas de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e RA, antes e depois de uma sessão de hidroterapia, envolvendo alongamento, aquecimento, fortalecimento e relaxamento. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

**Resultados:** Avaliamos 36 gestantes: 12 hipertensas (GH) e 24 controles (GC),  $30,4 \pm 4,8$  anos,  $29,2 \pm 3,3$  semanas de gestação. A hidroterapia promoveu, em ambos os grupos, significativa redução da RA avaliada pelo *Augmentation Index* ajustado para 75 bpm (Alx@75) (GH:  $28,8 \pm 7,3\%$ , antes;  $22,4 \pm 6,9\%$ , depois;  $p = 0,024$ ; e GC:  $29,1 \pm 7,4\%$ , antes;  $22,9 \pm 6,6\%$ , depois;  $p = 0,001$ ), assim como redução da FC (GH:  $93,4 \pm 11,8$  bpm, antes;  $82,4 \pm 10,0$  bpm, depois;  $p < 0,001$ ; e GC:  $91,4 \pm 13,4$  bpm, antes;  $81,5 \pm 12,6$  bpm, depois;  $p < 0,001$ ), sem, contudo, reduzir significativamente a PA.

**Conclusão:** Demonstramos que uma sessão de hidroterapia reduz agudamente a RA avaliada pelo Alx@75, podendo representar potencial estratégia não farmacológica acessória na prevenção de complicações materno-fetais de gestantes com HAC. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):647-654)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Hidroterapia; Gravidez de Alto Risco/complicações; Rigidez Arterial; Pré-Eclâmpsia.

### Abstract

**Background:** Chronic hypertension (CH) and high arterial stiffness (AS) increase the risk of complications during pregnancy, such as superimposed preeclampsia and low fetal growth.

**Objective:** To evaluate the impact of hydrotherapy, a non-pharmacological treatment strategy, on AS in pregnant women with CH.

**Methods:** Cross-sectional study evaluating the effect of a standardized hydrotherapy session on AS in pregnant women with CH and controls. We used the device Mobil-O-Graph® NG to measure blood pressure (BP), heart rate (HR), and AS before and after a hydrotherapy session involving stretching, warming up, strengthening, and relaxation. The level of significance adopted in the statistical analyses was 5%.

**Results:** We evaluated 36 pregnant women, including 12 with hypertension (HG) and 24 controls (CG), aged  $30.4 \pm 4.8$  years and at  $29.2 \pm 3.3$  gestational weeks. Hydrotherapy promoted in both groups a significant reduction in AS assessed by the augmentation index at a HR of 75 bpm (Alx@75) (HG:  $28.8 \pm 7.3\%$ , before;  $22.4 \pm 6.9\%$ , after;  $p = 0.024$ ; and CG:  $29.1 \pm 7.4\%$ , before;  $22.9 \pm 6.6\%$ , after;  $p = 0.001$ ), as well as a reduction in HR (HG:  $93.4 \pm 11.8$  bpm, before;  $82.4 \pm 10.0$  bpm, after;  $p < 0.001$ ; and CG:  $91.4 \pm 13.4$  bpm, before;  $81.5 \pm 12.6$  bpm, after;  $p < 0.001$ ), but a nonsignificant reduction in BP.

**Conclusion:** We demonstrated that a hydrotherapy session acutely reduces AS assessed by Alx@75, and may represent a potential non-pharmacological strategy to prevent maternal and fetal complications in pregnant women with CH. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):647-654)

**Keywords:** Hypertension; Hydrotherapy; Pregnancy, High-Risk Ris/complications; Vascular Stiffness; Pre-Eclampsia.

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

Correspondência: Marcus Vinícius Bolívar Malachias •

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

E-mail: mbolivar@cardiol.br

Artigo recebido em 25/01/2019, revisado em 05/05/2019, aceito em 03/12/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190055>

## Introdução

Na gestação, as síndromes hipertensivas associam-se a maior risco de complicações materno-fetais. As variadas formas de hipertensão arterial (HA) na gravidez causam cerca de 14% das mortes maternas, além de associarem-se a disfunções no conceito, como baixo peso ao nascimento.<sup>1,2</sup> São várias as síndromes hipertensivas na gravidez: pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão gestacional.<sup>3</sup> A hipertensão arterial crônica (HAC) causa 1 a 5% das complicações nas gestações.<sup>2</sup>

Em mulheres normotensas e hipertensas, assim como na população geral, o aumento da rigidez arterial (RA) tem sido reconhecido como um marcador de maior risco para desfechos cardiovasculares, de forma até mais significativa que os valores elevados de pressão arterial (PA) periférica aferida na artéria braquial (PAb).<sup>4-6</sup>

Uma parte da onda de pulso que se dirige para as extremidades é refletida de volta dos pontos de impedância periférica. Em indivíduos saudáveis, a onda refletida retorna à aorta durante a diástole. Em virtude do envelhecimento ou de condições que comprometem a complacência arterial, as artérias mais rígidas reduzem o tempo de trânsito das ondas incidentes e refletidas. Consequentemente, a onda refletida chega à aorta mais precocemente, aumentando as pressões arteriais centrais. Este aumento da pressão central pode ser quantificado pelo *Augmentation Index* (Alx), definido como a porcentagem da pressão do pulso central atribuída à onda refletida.<sup>7</sup> Há evidências de que o Alx seja também um sinalizador da fisiopatologia das síndromes hipertensivas da gravidez.<sup>7</sup> O aumento do Alx, além de ser reconhecido com um marcador de risco cardiovascular,<sup>5,7</sup> tem sido correlacionado a complicações na gestação, como pré-eclâmpsia sobreposta e restrição ao crescimento fetal, além de um potencial adicional risco cardiovascular futuro para a mulher.<sup>8-11</sup>

Há evidências de benefícios da atividade física regular para a gestante hipertensa.<sup>10,11</sup> A fisioterapia aquática, mais conhecida com hidroterapia, é uma intervenção não farmacológica que utiliza as propriedades da imersão em água aquecida aliadas à prática de exercícios aeróbios e resistidos combinados, utilizada em vários contextos clínicos.<sup>12-17</sup> Não há, contudo, registro de estudos que tenham avaliado o impacto dessa atividade física sobre a RA em gestantes hipertensas.

Neste artigo, avaliamos os efeitos agudos de uma sessão padronizada de hidroterapia sobre os parâmetros de RA, como o Alx, de gestantes com HAC em comparação a um grupo de mulheres com gestação normal. Foram analisados também frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e pressão de pulso (PP), nas áreas periférica (artéria braquial) e central (aorta).

## Métodos

Estudo transversal controlado, realizado na clínica Aquática Fisioterapia, em Belo Horizonte, MG, Brasil, no período de julho de 2015 a julho de 2016. Foram avaliadas 36 gestantes, sendo 12 hipertensas crônicas, por isso consideradas de alto

risco, no grupo hipertensas (GH) e 24 gestantes de risco habitual no grupo-controle (GC). O diagnóstico de HA na gestação foi confirmado de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>18</sup> Participaram do estudo gestantes de alto risco e gestantes de risco habitual acompanhadas pelo serviço de pré-natal da Santa Casa de Belo Horizonte, MG, com faixa etária entre 18 e 40 anos, e idade gestacional de 24 a 34 semanas, com liberação médica para realizar atividades em meio aquático, convidadas a participar da pesquisa de forma consecutiva. Foram excluídos casos de gravidez múltipla, gestantes que apresentaram sangramento no primeiro e segundo trimestres da gestação, tabagistas, com lesões cutâneas ou qualquer condição que pudesse incorrer em agravamento em face da imersão em água aquecida. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brasil, (CEPCM-MG), sob parecer número 35487814.1.0000.5134. Todas as gestantes envolvidas concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Para a participação nesse estudo, não houve interrupção ou modificação do tratamento medicamentoso das grávidas hipertensas, se anteriormente prescrito, sendo as mesmas encorajadas a seguir as recomendações de saúde durante a realização da pesquisa.

## Protocolo de avaliação

Inicialmente foram coletados os dados gerais das participantes, como faixa etária, idade gestacional, medidas antropométricas, antecedentes pessoais (histórico clínico de hipertensão, diabetes melito, cardiopatia, doença renal crônica, alergias, epilepsia), além de informações sobre a prática de exercícios durante a gestação e medicamentos em uso. Cada participante foi submetida à mensuração dos sinais vitais com o uso do equipamento Mobil-O-Graph® NG (IEM, Stolberg, Alemanha), sendo em seguida encaminhada para a sessão de hidroterapia. Após a sessão, os procedimentos de aferição por parâmetros clínicos e hemodinâmicos foram novamente realizados.

## Avaliação de pressão e rigidez arteriais

As mensurações das PAb, pressão arterial central (PAC) e dos parâmetros de RA foram realizadas de forma não invasiva pelo equipamento Mobil-O-Graph® NG (IEM, Stolberg, Alemanha), com algoritmo ARC Solver (the ARC Solver Method, Austrian Institute of Technology) embutido. Este dispositivo é um monitor oscilométrico de medida ambulatorial de PAb, aprovado pela Food and Drug Administration, dos EUA, e Enne Conformité da Europa, tendo a sua unidade de detecção de PA e RA validada pela British Hypertension Society e American Heart Association/Council on Hypertension.<sup>19-22</sup> Após medida do perímetro do membro superior e escolha do manguito adequado, foram realizadas as aferições segundo as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.<sup>23</sup> Foram executadas três medições consecutivas de maneira automatizada, e os resultados foram expressos pela média dos valores obtidos. A estimativa da RA foi feita por meio das variáveis Alx ajustado para a FC de 75 bpm (Alx@75) e velocidade de onda de pulso (VOP). O equipamento também forneceu as medidas de FC, PAS, PAD, PAM e PP – periféricas e centrais.

### Sessão de hidroterapia

As gestantes dos dois grupos, GH e GC, foram submetidas às sessões padronizadas de hidroterapia em piscina coberta e aquecida, com temperatura entre 32 e 34°C e duração de 40 minutos, com imersão do corpo até a altura do apêndice xifoide.<sup>24</sup> Cada sessão foi dividida em quatro fases de 10 minutos: alongamento, aquecimento, fortalecimento e relaxamento. Na primeira fase, foram realizadas 3 séries de 30 segundos de alongamentos dos músculos das cadeias anterior, posterior e lateral de tronco. A segunda fase consistiu de um aquecimento através de caminhada com velocidade confortável segundo autoavaliação. A terceira fase foi composta de exercícios de fortalecimento dos membros superiores e inferiores. Na quarta fase, foram realizadas condutas de relaxamento.<sup>24</sup>

### Análise estatística

A análise utilizada foi a média das três aferições de PA e RA fornecidas pelo equipamento. As variáveis qualitativas foram apresentadas por contagens e percentuais, e as quantitativas por média  $\pm$  desvio-padrão. Todas as variáveis contínuas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A comparação de médias entre duas amostras foi conduzida por meio do teste t de Student; para a diferença de medidas antes e depois da intervenção, utilizou-se a versão pareada, e, para a diferença entre os grupos, a versão para amostras independentes. As análises foram desenvolvidas no programa R versão 3.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). No cálculo prévio do tamanho da amostra, foi fixado o nível de significância em 5% e poder de 90%, utilizando o desvio-padrão das diferenças de PA de um estudo anterior similar, igual a 5,19.<sup>25</sup> Para detectar diferença igual a 5, seriam necessárias 12 gestantes hipertensas e 24 do grupo-controle, perfazendo uma relação 2 para 1, quantidade exata utilizada em nosso estudo.

### Resultados

A amostra deste estudo foi composta por 36 gestantes, das quais 24 (66,7%) pertenciam ao GC e 12 (33,3%) ao grupo de GH. A idade média observada foi  $30,4 \pm 4,8$  anos, e o índice de massa corporal (IMC) médio foi  $31,7 \pm 7,3$  kg/m<sup>2</sup>. No momento do experimento, as gestantes apresentavam idade gestacional de  $29,2 \pm 3,3$  semanas. Mulheres da raça negra representaram 63,9% das gestantes do estudo, 80,6% faziam uso de algum medicamento e 22,2% faziam atividades físicas regulares. Não houve diferença entre os GH e GC em relação à raça, atividade física, faixa etária e idade gestacional. O GH apresentou maior IMC médio ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

A hidroterapia promoveu significativa redução do Alx@75 em ambos os grupos, com diferenças percentuais de 22,2% no GH ( $p = 0,024$ ) e 21,3% no GC ( $p = 0,001$ ), conforme demonstrado na Figura 1. Houve também significativa redução da FC, com diferenças de 11 bpm ( $p < 0,001$ ) no GH e de 9,9 bpm ( $p < 0,001$ ) no GC (Figura 2a). Houve uma tendência à redução da PAS após a sessão de hidroterapia, sem que fosse alcançado grau de significância ( $p = 0,050$ ) (Figura 2b). Não houve diferença significativa entre as medidas realizadas antes e depois da intervenção para as demais variáveis avaliadas (Tabela 2).

Na comparação entre os grupos, observam-se maiores valores no GH que no GC no tocante a PAS, PAD, PAM, PP, PAS central e VOP, tanto antes quanto depois da intervenção (Tabela 2). Não houve, contudo, diferenças entre os grupos nos valores de Alx@75 e FC, variáveis que sofreram significativa redução com a intervenção.

Não foram relatados quaisquer eventos adversos ou desconfortos associados à realização das sessões de hidroterapia pelas gestantes avaliadas.

**Tabela 1 – Características dos grupos controle (GC) e hipertensas (GH)**

Variáveis	Toda a amostra (n = 36)	Controle (n = 24)	Hipertensas (n = 12)	p
Idade (anos)	30,4 $\pm$ 4,8	30,5 $\pm$ 5,1	30 $\pm$ 4,3	0,741 <sup>T</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,7 $\pm$ 7,3	28,1 $\pm$ 4,7	38,9 $\pm$ 6	< 0,001 <sup>T</sup>
Raça				0,719 <sup>F</sup>
Branca	13 (36,1%)	8 (33,3%)	5 (41,7%)	
Negra	23 (63,9%)	16 (66, %)	7 (58,3%)	
Faz atividade física	8 (22,2%)	7 (29,2%)	1 (8,3%)	0,224 <sup>F</sup>
Uso de medicamentos	29 (80,6%)	17(70,8%)	12 (100%)	0,070 <sup>F</sup>
Metildopa	12 (41,4%)	-	12 (100%)	-
Polivitamínico	11 (37,9%)	9 (52,9%)	2 (16,7%)	0,064 <sup>F</sup>
Sulfato ferroso	6 (20,7%)	5 (29,4%)	1 (8,3%)	0,354 <sup>F</sup>
Ácido fólico	4 (13,8%)	3 (17,6%)	1 (8,3%)	0,622 <sup>F</sup>
Idade gestacional (semanas)	29,2 $\pm$ 3,3	29,3 $\pm$ 3,3	29 $\pm$ 3,5	0,840 <sup>T</sup>

Nota: Os valores de p referem-se aos testes t de Student<sup>(T)</sup> para amostras independentes e exato de Fisher<sup>(F)</sup>. IMC: índice de massa corporal.

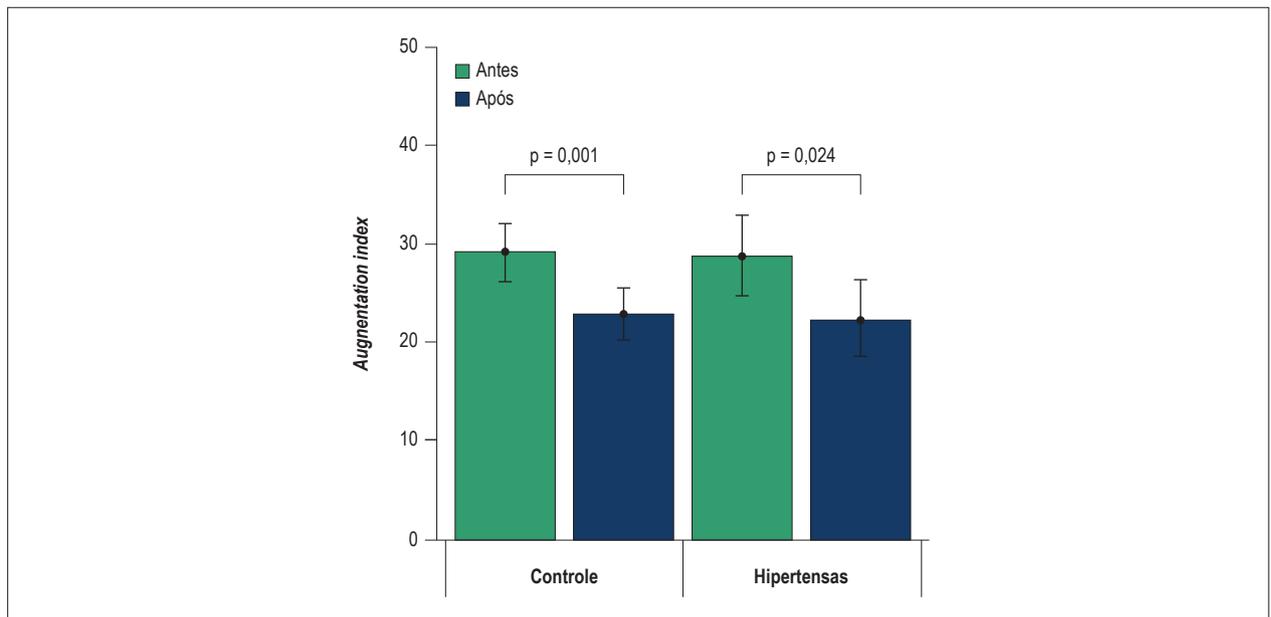


Figura 1 – Redução do Augmentation Index ajustado para frequência cardíaca de 75 bpm (Alx@75) (%), antes e após sessão de hidroterapia, nos grupos controle (GC) e hipertensas (GH).

Tabela 2 – Comparação longitudinal e entre grupos das medidas avaliadas

Variáveis	Grupo	Antes	Após	P
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Controle	112 ± 7,6	110,8 ± 10,3	0,404
	Hipertensas	139,6 ± 12,1	130,1 ± 12,6	0,050
Pressão arterial diastólica (mmHg)	Controle	69,9 ± 6,9	70,1 ± 5,9	0,912
	Hipertensas	85,6 ± 9,9	82 ± 5,5	0,160
Pressão arterial média (mmHg)	Controle	89,3 ± 6,5	88,7 ± 7,5	0,625
	Hipertensas	111,2 ± 9,6	103,5 ± 8,7	0,103
Pressão de pulso (mmHg)	Controle	41,6 ± 6,9	40,2 ± 7	0,320
	Hipertensas	53 ± 9,4	47,9 ± 10,2	0,190
Pressão arterial sistólica central (mmHg)	Controle	102,9 ± 7,1	101,3 ± 9,3	0,276
	Hipertensas	126 ± 9,9	119,7 ± 8,9	0,161
Frequência cardíaca (bpm)	Controle	91,4 ± 13,4	81,5 ± 12,6	< 0,001
	Hipertensas	93,4 ± 11,8	82,4 ± 10,0	< 0,001
VOP	Controle	5,1 ± 0,3	5,1 ± 0,4	0,469
	Hipertensas	6 ± 0,4	5,8 ± 0,5	0,151
Alx@75 (%)	Controle	29,1 ± 7,4	22,9 ± 6,6	0,001
	Hipertensas	28,8 ± 7,3	22,4 ± 6,9	0,024
	P	0,903	0,852	

Nota: Os valores de p referem-se ao teste t de Student, nas colunas para amostras pareadas e nas linhas para amostras independentes. VOP: velocidade da onda de pulso (m/s); Alx@75: Augmentation Index ajustado para a frequência cardíaca de 75 bpm, em %.

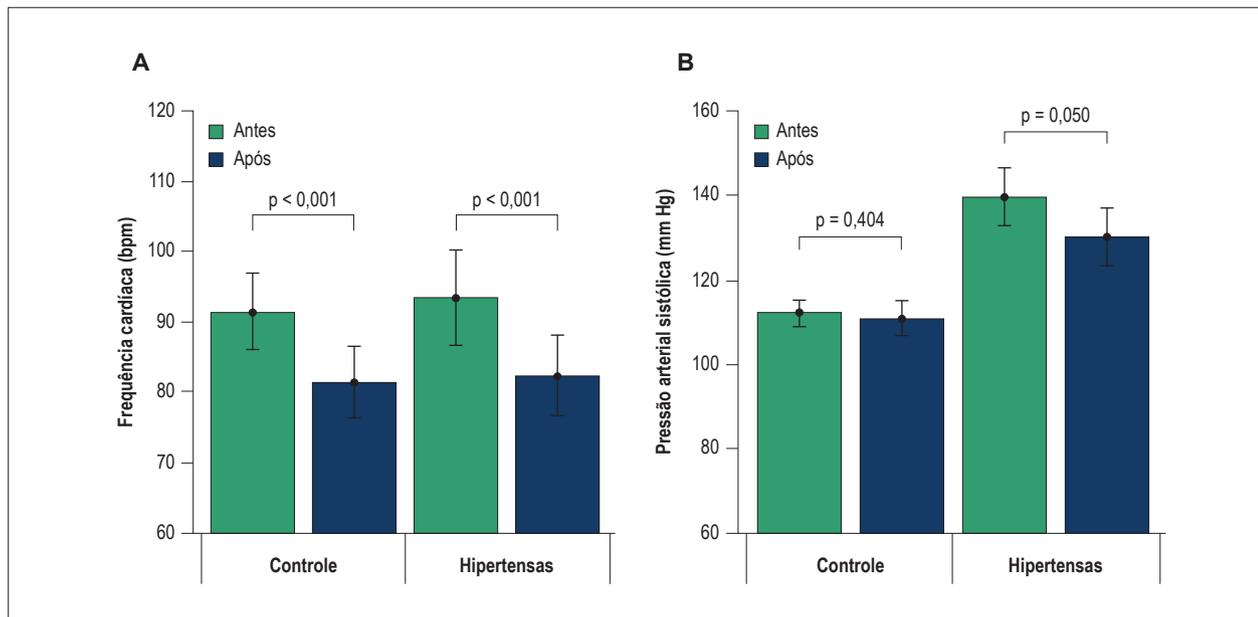


Figura 2 – Variações da frequência cardíaca (A) e da pressão arterial sistólica braquial, periférica, (B) antes e após sessão de hidroterapia, nos grupos controle (GC) e hipertensas (GH).

## Discussão

Este estudo avaliou o impacto de uma sessão de hidroterapia sobre a RA de gestantes hipertensas crônicas, consideradas de alto risco, comparadas às gestantes de risco habitual, evidência ainda não descrita na literatura. Embora exista preocupação quanto à segurança da realização de exercícios aquáticos em gestantes, em nosso estudo, o procedimento revelou-se seguro para as gestantes hipertensas e controles no terceiro trimestre de gestação. Barakat et al.,<sup>26</sup> também demonstraram a segurança da prática de exercícios entre gestantes. Estes autores compararam os efeitos dos exercícios em grávidas, concluindo que, embora exercícios de solo fossem mais eficazes na prevenção do ganho de peso materno, programas aquáticos ou combinados, envolvendo solo e água, foram mais efetivos na prevenção do diabetes gestacional.<sup>26</sup> Bacchi et al.,<sup>27</sup> avaliando 100 gestantes saudáveis, concluíram que três sessões semanais de atividades aquáticas, durante a gravidez, previnem o excesso de peso materno e preservam o peso do concepto ao nascer.

Uma metanálise concluiu que uma única sessão isolada de exercício aeróbico, com duração de 10 a 50 minutos, de diferentes intensidades, é capaz de reduzir a PAS em 5 a 7 mmHg, cujo efeito é mantido por até 24 horas após o treino.<sup>28</sup> A magnitude dessa redução da PAS é comparável ao efeito da maioria dos fármacos anti-hipertensivos preferenciais,<sup>29</sup> o que pressupõe uma redução no risco cardiovascular da ordem de 20 a 30%,<sup>30</sup> segundo concluiu o posicionamento da American College of Sports Medicine sobre exercícios e hipertensão.<sup>31</sup> Em nosso estudo, observamos que a hidroterapia promoveu uma redução de 6% da PAS ( $139,6 \pm 12,1$  mmHg/  $130,1 \pm 12,6$  mmHg,  $p = 0,050$ ) no GH, percentual semelhante ao descrito para outras modalidades aeróbicas, sem contudo atingir nível de significância, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

Deduziu-se que a variação da PA no meio líquido é afetada predominantemente por três componentes: temperatura, profundidade de imersão e exercícios durante a hidroterapia.<sup>32,33-35</sup>

Pequenas mudanças na temperatura da água têm efeitos significativos na perda ou retenção de calor pela paciente imersa porque a água tem condutividade térmica 25 vezes maior que o ar.<sup>35</sup> Além disso, já estão bem estabelecidos os efeitos vasodilatadores do contato com a água aquecida.<sup>36</sup> A temperatura da água exerce influência significativa sobre a hemodinâmica materno-fetal, tendo inclusive sido demonstrado que temperaturas acima de  $38,9^{\circ}\text{C}$  podem até causar efeitos deletérios embrionários ou fetais.<sup>37</sup>

Apesar de utilizarem diferentes parâmetros quanto a temperatura da água, duração e nível de imersão, há relatos de diminuição da PA induzida pela imersão.<sup>38-40</sup> A imersão provoca ajustes cardiovasculares reflexos, como redistribuição de fluidos corporais devido à pressão hidrostática, o que leva a aumento do volume sanguíneo central, diminuição da FC, elevação do volume sistólico, do débito cardíaco e da natriurese.<sup>35</sup> Finkelstein et al.<sup>41</sup> verificaram redução significativa da FC e da PA de gestantes imersas na profundidade do processo xifoide, como utilizado em nosso estudo. Os autores sugerem que essa diminuição pode estar relacionada com a redução da atividade da renina plasmática e aumento da concentração do peptídeo natriurético atrial, em resposta à expansão do volume sanguíneo na água. Elvan-Taşpinar et al.,<sup>42</sup> compararam o efeito da simples imersão em água a  $35^{\circ}\text{C}$ , por 3 horas, sobre a hemodinâmica central e periférica de uma pequena amostra de 3 grupos: gestantes de risco habitual, gestantes com pré-eclâmpsia e não gestantes. Observaram redução transitória da FC, da PAD e da resistência periférica total.<sup>42</sup>

Mas há também evidências de que a realização de exercícios produz impactos cardiovasculares adicionais significativos, seja na gestação ou em outras condições clínicas.<sup>36,43-45</sup> No estudo de Ward et al.,<sup>25</sup> que avaliou o impacto da fisioterapia aquática em gestantes não hipertensas, não houve mudanças significativas da PA na pós-imersão em comparação com a pré-imersão, mas, sim, redução significativa na PAM na fase pós-exercício. Coelho et al.,<sup>5</sup> demonstraram significativa redução na PAS, PAD e PAM de gestantes não hipertensas aos 45 e 60 minutos após sessão de exercícios aquáticos.

Assim, concluímos haver evidências suficientes de que a fisioterapia aquática promove impactos sobre os componentes da PA pela interação dos efeitos de seus três elementos fundamentais: temperatura, imersão e exercícios. Embora seja uma área ainda pouco pesquisada, esses estudos demonstraram os efeitos da hidroterapia sobre a PA de indivíduos normais, gestantes ou não, despertando para as possibilidades de intervenção em gestantes hipertensas. Não há, contudo, evidências anteriores na literatura sobre o impacto da hidroterapia na RA de gestantes hipertensas crônicas, parâmetro avaliado em nosso estudo.

Medidas de RA, como a expressa pelo Alx@75, assim como a PAS central (PASc), têm se revelado preditores independentes de eventos cardiovasculares futuros mais sensíveis do que a PAb convencional em diversas condições clínicas<sup>46-49</sup> e também na gestação.<sup>50,51</sup> Foi demonstrado que o Alx@75 independe da PAb durante a gravidez, indicando que a medição do Alx@75 pode refletir a complacência arterial durante a gestação.<sup>50</sup> Foi também demonstrada uma estreita associação inversa entre o peso do recém-nascido ao nascimento e a RA em gestantes normotensas, indicando que a reflexão anormal da onda de pressão pode afetar o crescimento fetal mesmo na ausência de HA.<sup>51</sup> Além disso, observou-se aumento de Alx@75 e PASc em mulheres com pré-eclâmpsia recém-diagnosticada.<sup>52</sup> Khalil et al.<sup>9</sup> demonstraram haver uma alteração na reflexão de onda de pressão a partir do primeiro trimestre da gravidez em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia. Yinon et al.<sup>10</sup> demonstram percentuais aumentados de Alx@75 até 6 a 24 meses após o parto de gestantes com história de restrição de crescimento intrauterino e/ou pré-eclâmpsia de início precoce. Tomimatsu et al.<sup>53</sup> comprovaram que a reflexão anormal da onda de pressão durante 26 a 32 semanas de gestação teve correlação mais forte com o peso ao nascimento do que a PAb convencional, de tal forma que o Alx@75 foi o único parâmetro hemodinâmico significativamente elevado em gestantes que desenvolveram restrição do crescimento fetal. Tais evidências corroboram os nossos achados de redução do Alx@75, sem significativa redução da PASb, com a hidroterapia. Em nosso estudo, demonstramos que uma única sessão de hidroterapia foi capaz de reduzir agudamente o Alx@75 em 22,2% e 21,3% em gestantes com HAC e controle, respectivamente. A intervenção mostrou-se segura e pode representar uma potencial estratégia terapêutica não farmacológica para gestantes com HAC na prevenção de complicações materno-fetais.

## Conclusão

Em estudo pioneiro, demonstramos que uma sessão de hidroterapia é capaz de promover a redução da RA, avaliada pelo Alx@75, em gestantes com HAC, de alto risco, no terceiro trimestre da gestação.

## Limitações

Nosso estudo possui potenciais limitações. O número de pacientes avaliadas é relativamente pequeno, embora esteja em acordo com o cálculo amostral previamente realizado para a suficiente avaliação da hipótese. Também, reconhecemos que o estudo foi realizado em um único centro e, para maior homogeneidade da amostra, restrito ao período de 24 a 34 semanas de gestação, podendo não representar todo o universo de gestantes com HAC. Avaliamos apenas o efeito agudo de uma única sessão de hidroterapia, que, contudo, ao se revelar seguro e potencialmente benéfico, apresenta uma possibilidade promissora de amplificação desses resultados iniciais caso a intervenção seja feita de forma mais continuada nessa população de pacientes. Esperamos que pesquisas semelhantes possam ser realizadas com um maior número de pacientes, de diferentes características étnico-sociais e em outras localidades, para a replicação e ampliação de nossos resultados.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Linhares GM, Machado AV, Malachias MVB; análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Linhares GM, Malachias MVB.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Giovana Macêdo Linhares pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais/ Fundação Educacional Lucas Machado.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais sob o número de protocolo 35487814.1.000.5134. 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. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):323-33.
2. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2301.
3. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
4. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep*. 2016;36(5):pii:e00400.
5. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, Parker KH, Sever P, Poulter NR, et al. Wave reflection predicts cardiovascular events in hypertensive individuals independent of blood pressure and other cardiovascular risk factors: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):24-30.
6. Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:253758.
7. Fukushima T, Eguchi K, Ohkuchi A, Miyashita H, Kario K. Changes in central hemodynamics in women with hypertensive pregnancy between before and after delivery. *J Clin Hypertens*. 2016;18(4):329-36.
8. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M, et al. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(8):960-6.
9. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):671-9.
10. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation*. 2010;122(18):1846-53.
11. Thompson EL, Vamos CA, Daley EM. Physical activity during pregnancy and the role of theory in promoting positive behavior change: a systematic review. *J Sport Health Sci*. 2017;6(2):198-206.
12. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(8):921-31.
13. Mooventhan A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N Am J Med Sci*. 2014;6(5):199-209.
14. Depiazzi JE, Forbes RA, Gibson N, Smith NL, Wilson AC, Boyd RN, et al. The effect of aquatic high-intensity interval training on aerobic performance, strength and body composition in a non-athletic population: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2019;33(2):157-70.
15. Moreira OC, Lopes GS, de Matos DG, Mazini-Filho ML, Aider FJ, Silva SF, et al. Impact of two hydrogymnastics class methodologies on the functional capacity and flexibility of elderly women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(1):126-31.
16. Suján MU, Rao MR, Kisan R, Abhishekh HA, Nalini A, Raju TR, et al. Influence of hydrotherapy on clinical and cardiac autonomic function in migraine patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2016;7(1):109-13.
17. Kasawara KT, Nascimento SL, Costa ML, Surita FG, e Silva JL. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(10):1147-57.
18. Malachias MVB, Figueiredo CEP, Sass N, Antonello IC, Torloni MR, Bortolotto MRFL. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 9 - Arterial Hypertension in pregnancy. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):49-52.
19. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013;18(3):173-6.
20. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;58(5):825-32.
21. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Jun 26;12:48.
22. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*. 2012;17(3):128-31.
23. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):7-13.
24. Ruoti RG, Morris DM, Cole AJ. Reabilitação aquática. São Paulo: Manole; 2000. 463p.
25. Ward EJ, McIntyre A, Kessel GV, Hague WM. Immediate blood pressure changes and aquatic physiotherapy. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(2):93-102.
26. Barakat R, Perales M, Cordero Y, Bacchi M, Mottola MF. Influence of land or water exercise in pregnancy on outcomes: a cross-sectional study. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(7):1397-1403.
27. Bacchi M, Mottola FM, Perales M, Refoyo I, Barakat R. Aquatic activities during pregnancy prevent excessive maternal weight gain and preserve birth weight: a randomized clinical trial. *Am J Health Promot*. 2018;32(3):729-35.
28. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
29. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
30. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
31. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53.
32. Barbosa TM, Garrido MF, Bragada J. Physiological adaptations to head-out aquatic exercise with different levels of body immersion. *J Strength Cond Res*. 2007;21(4):1255-9.
33. Alberton CA, Krueger LFM. Influence of immersion on resting cardiorespiratory responses. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(3):228-32.
34. Becker BE. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Physical Medical Rehabilitation*. 2009;1(9):859-72.
35. Katz VL, McMurray R, Cefalo RC. Aquatic exercise during pregnancy. In: Mittelmark RA, Wiswell RA, Drinkwater BL, eds. *Exercise in Pregnancy*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991.
36. Soultanakis HN. Aquatic exercise and thermoregulation in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):576-90.

37. Rogers J, Davis BA. How risky are hot tubs and saunas for pregnant women? *MCN Am J Matern Child Nurs.* 1995;20(3):137-40.
38. Katz VL, Rozas L, Ryder R, Cefalo RC. Effect of daily immersion on the edema of pregnancy. *Am J Perinatol.* 1992;9(4):225-7.
39. Doniec-Ulman I, Kokot E, Wambach G, Drab M. Water immersion-induced endocrine alterations in women with Eph gestosis. *Clin Nephrol.* 1987;28(2):51-5.
40. Kokot F, Ulman J, Cekanski A. Influence of head out water immersion on plasma renin activity, aldosterone, vasopressin and blood pressure in late pregnancy toxemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1983;20:557-61.
41. Finkelstein I, Alberton CL, Figueiredo PAP, Garcia DR, Tartaruga LAP, Kruel LFM. Behavior of heart rate, blood pressure, and hydrostatic weight of pregnant women at different immersion depths. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(9):685-90.
42. Elvan-Taspınar A, Franx A, Delprat CC, Bruinse HW, Koomans HA. Water immersion in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1590-5.
43. Bacchi M, Mottola FM, Perales M, Refoyo I, Barakat R. Aquatic activities during pregnancy prevent excessive maternal weight gain and preserve birth weight: a randomized clinical trial. *Am J Health Promot.* 2018;32(3):729-35.
44. Barbosa TM, Garrido MF, Bragada J. Physiological adaptations to head-out aquatic exercise with different levels of body immersion. *J Strength Cond Res.* 2007;21(4):1255-9.
45. Coelho BT, Polito MD. Efeito agudo de uma sessão de hidroginástica sobre a resposta da pressão arterial em gestantes não hipertensas. *Rev SOCERJ.* 2009;22(2):75-9.
46. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25.
47. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007;50(1):197-203.
48. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension.* 2005;45(5):980-5.
49. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001;38(3):434-8.
50. Fujime M, Tomimatsu T, Okaue Y, Koyama S, Kanagawa T, Taniguchi T, et al. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res.* 2012;35(6):633-8.
51. Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, et al. Maternal arterial stiffness in normotensive pregnant women who subsequently deliver babies that are small for gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):24-7.
52. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):646-54.
53. Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, et al. Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes. *Hypertens Res.* 2014;37(11):989-92.



## Minieditorial: A Hidroterapia Reduz a Rigidez Arterial em Gestantes Hipertensas Crônicas

*Short Editorial: Hydrotherapy Reduces Arterial Stiffness in Pregnant Women with Chronic Hypertension*

Celso Amodeo

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

Com o envelhecimento, observa-se um aumento na pressão de pulso principalmente às custas do aumento da pressão arterial sistólica, mas também em parte pela redução da pressão diastólica. Essa, quando abaixo de 50 mmHg, demonstra relação com o aumento do risco cardiovascular.

Com o desenvolvimento de aparelhos que inferem de forma indireta a pressão central na raiz da aorta e oferecem a possibilidade de análise da rigidez arterial (outro marcador de risco cardiovascular), muitos trabalhos têm demonstrado maior precocidade de alterações na dinâmica vascular com as medidas centrais em comparação com medidas periféricas da pressão arterial.

A velocidade de onda de pulso permite analisar a rigidez arterial e a obtenção de um parâmetro chamado índice de incrementação (tradução do inglês augmentation index) corrigido pela frequência cardíaca de 75 bpm (Alx@75) que também se correlaciona com maior rigidez arterial e risco cardiovascular.

O estudo de Linhares et al.,<sup>1</sup> trata da análise das medidas de pressão central em mulheres grávidas com ou sem hipertensão arterial que são submetidas a sessões de hidroterapia. Trata-se de um estudo interessante visto que ainda hoje se discute muito a fisiopatologia da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Alguns autores têm observado comportamentos diferentes desses parâmetros centrais entre as pacientes que apresentam uma gravidez normal e aquelas que desenvolvem eclâmpsia ou pré-eclâmpsia.

Na discussão deste artigo está citado o trabalho de Yinon et al.,<sup>2</sup> que observaram um Alx@75 elevado seis a 24 meses após o parto em mulheres que tiveram pré-eclâmpsia ou conceptos de baixo peso. Tomimatsu et al.<sup>3</sup> também observaram que o Alx@75 durante 26 a 32 semanas de gestação teve maior correlação com o peso ao nascimento do que a pressão arterial medida no braço, inferindo que o Alx@75 seria um parâmetro hemodinâmico importante que se identifica em grávidas que desenvolvem restrição do crescimento fetal.

Partindo dessas informações, os autores estudaram o efeito da hidroterapia em mulheres grávidas sobre os parâmetros de medida central, pressão arterial central sistólica e diastólica, Alx@75 e velocidade de onda de pulso. Com esses parâmetros foi possível observar o comportamento da rigidez arterial e sua resposta aos exercícios de hidroterapia. Ficou demonstrado que agudamente a hidroterapia reduz o Alx@75 tanto em grávidas hipertensas quanto em normotensas. Todavia, não houve alteração da velocidade da onda de pulso e das pressões arteriais medidas no braço. Há que se considerar a análise de quanto tempo esse efeito de redução do Alx@75 persiste e se realmente isso teria um impacto na prevenção das complicações hipertensivas da gravidez, mas isso não foi analisado nesse trabalho. Entretanto, não deixa de abrir um campo para futuras investigações de um potencial mecanismo fisiopatológico da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia. Além disso, os resultados apontam para o potencial uso da hidroterapia como um instrumento de identificação mais precoce de mulheres grávidas em risco para o desenvolvimento de complicações produzidas pela hipertensão arterial.

### Referências

1. Linhares GM, Machado AV, Malachias MVB. A hidroterapia reduz a rigidez arterial em gestantes hipertensas crônicas. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):647-654
2. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation.* 2010;122(18):1846-53.
3. Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, et al. Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes. *Hypertens Res.* 2014;37(11):989-92.

### Palavras-chave

Gestantes/complicações; Hipertensão; Pré-Eclâmpsia; Velocidade de Onda de Pulso; Rigidez Arterial; Pressão Arterial; Hidroterapia/métodos.

**Correspondência:** Celso Amodeo •

Rua Abílio Soares, 233 cjo 51. CEP 04005-000, Paraíso, SP - Brasil  
E-mail: camodeo@terra.com.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200251>



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

# Estudo Controlado das Alterações Hemodinâmicas Centrais de uma Sessão de Exercício Inspiratório com Diferentes Cargas na Insuficiência Cardíaca

*Controlled Study of Central Hemodynamic Changes in Inspiratory Exercise with Different Loads in Heart Failure*

Luana de Decco Marchese,<sup>1,2</sup> Sergio Chermont,<sup>1,3</sup> Danielle Warol,<sup>1</sup> Lucia Brandão de Oliveira,<sup>2</sup> Sabrina Bernardes Pereira,<sup>4</sup> Mônica Quintão,<sup>1,5</sup> Evandro Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

Universidade Federal Fluminense,<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

Centro Universitário Serra dos Órgãos – Clínica de Insuficiência Cardíaca (CLIC),<sup>2</sup> Teresópolis, RJ – Brasil

Hospital Santa Martha,<sup>3</sup> Niterói, RJ – Brasil

Hospital do Coração,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto Nacional do Câncer,<sup>5</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A fraqueza muscular inspiratória contribui para a intolerância ao exercício e diminuição da qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca. Estudos com treinamento da musculatura inspiratória demonstram melhora da força muscular inspiratória, da capacidade funcional e da qualidade de vida. Porém, pouco se sabe sobre a resposta hemodinâmica central (RHC) durante o exercício inspiratório (EI).

**Objetivo:** Avaliar a RHC em uma única sessão de EI com diferentes cargas (placebo, 30 e 60%) na insuficiência cardíaca.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado placebo-controlado, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, classe funcional II e III. Vinte pacientes, com idade de  $65 \pm 11$  anos, completaram uma sessão única de exercício inspiratório, em 3 ciclos de 15 minutos, com *washout* de 1 hora, envolvendo cargas de 30% (C30), 60% (C60) e placebo, utilizando um resistor de carga linear (*PowerBreathe Light*). O estudo hemodinâmico não invasivo foi realizado por bioimpedância cardiotorácica (*Niccomo™ CardioScreen®*). Análise estatística foi feita com o Teste *t* de Student e a correlação de Pearson, considerado significante  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Foi observado aumento da frequência cardíaca (FC) com a C30 ( $64 \pm 15$  vs  $69 \pm 15$  bpm;  $p=0,005$ ) e C60 ( $67 \pm 14$  vs  $73 \pm 14$  bpm,  $p=0,002$ ). No volume sistólico (VS), observou-se diminuição com a C30 ( $73 \pm 26$  vs  $64 \pm 20$  ml;  $p=0,004$ ). O débito cardíaco (DC) apresentou aumento apenas com a C60 ( $4,6 \pm 1,5$  vs  $5,3 \pm 1,7$  l/min;  $p=0,001$ ).

**Conclusão:** Quando utilizada a carga de 60%, em uma sessão única de EI, foram observadas alterações na RHC. A FC e o DC aumentaram, assim como as escalas de Borg e sensação subjetiva de dispneia. Já a carga de 30% promoveu diminuição do VS. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):656-663)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Debilidade Muscular; Exercícios Respiratórios; Hemodinâmica; Síndrome de Fadiga Crônica; Terapia por Exercício; Qualidade de Vida; Técnicas de Exercício e Movimento.

## Abstract

**Background:** Inspiratory muscle weakness contributes to exercise intolerance and decreased quality of life in patients with heart failure. Studies with inspiratory muscle training show improvement in inspiratory muscle strength, functional capacity and quality of life. However, little is known about the central hemodynamic response (CHR) during inspiratory exercise (IE).

**Objective:** To evaluate CHR in a single IE session with different loads (placebo, 30% and 60%) in heart failure.

**Methods:** Randomized placebo-controlled clinical trial in patients with heart failure with reduced ejection fraction, functional class II and III. Twenty patients aged  $65 \pm 11$  years completed a single session of inspiratory exercise, in 3 cycles of 15 minutes, with a 1-hour washout, involving loads of 30% (C30), 60% (C60) and placebo, using a linear load resistor (*PowerBreathe Light*). The noninvasive hemodynamic study was performed by cardiothoracic bioimpedance (*Niccomo™ CardioScreen®*). Statistical analysis was performed with Student's *t*-test and Pearson's correlation, and  $P \leq 0.05$  was considered significant.

**Results:** An increase in heart rate (HR) was observed with C30 ( $64 \pm 15$  vs  $69 \pm 15$  bpm;  $p = 0.005$ ) and C60 ( $67 \pm 14$  vs  $73 \pm 14$  bpm,  $p = 0.002$ ). A decrease was observed in systolic volume (SV) with C30 ( $73 \pm 26$  vs  $64 \pm 20$  ml;  $p = 0.004$ ). Cardiac output (CO), on its turn, increased only with C60 ( $4.6 \pm 1.5$  vs  $5.3 \pm 1.7$  l/min;  $p = -0.001$ ).

**Conclusion:** When using the 60% load, in a single IE session, changes in CHR were observed. HR and CD increased, as did the Borg scales and subjective sensation of dyspnea. The 30% load reduced the SV. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):656-663)

**Keywords:** Heart Failure; Muscle Weakness; Breathing Exercises; Hemodynamics; Fatigue Syndrome, Chronic; Fatigue Syndrome, Chronic; Quality of Life; Exercise Therapy; Exercise Movement Techniques.

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

**Correspondência:** Luana de Decco Marchese •

Centro Universitário Serra dos Órgãos - Av. Delfim Moreira, 2799. CEP 25964-000, Vale do Paraíso, Teresópolis, RJ – Brasil

E-mail: [luana\\_dmarchese@hotmail.com](mailto:luana_dmarchese@hotmail.com)

Artigo recebido em 23/11/2018, revisado em 05/02/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180375>

## Introdução

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresenta intolerância ao exercício, devido principalmente a sintomas como dispneia e fadiga. Essa baixa tolerância aos esforços gera um ciclo de inatividade física e consequente diminuição da qualidade de vida.<sup>1</sup>

Além de outros mecanismos já descritos, como a excessiva necessidade ventilatória, o erorreflexo muscular exacerbado e o aumento da atividade simpática, a fraqueza muscular inspiratória, presente em cerca de 30 a 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), tem sido apontada como um fator que pode contribuir para a intolerância ao exercício<sup>2,3</sup> e que apresenta valor prognóstico independente.<sup>4,5</sup>

Estudos previamente publicados demonstraram que o treinamento da musculatura inspiratória (TMI) resulta em melhorias significativas da força muscular inspiratória, da capacidade funcional, da dispneia e da resposta ventilatória durante o exercício, além de contribuir para melhora da qualidade de vida dos pacientes com IC.<sup>6,7</sup> Porém, a intensidade ideal de treinamento para otimizar esses resultados ainda não está clara. Uma recente revisão sistemática com meta-análise sugere que o TMI de alta intensidade seja superior às menores cargas e parece não apresentar efeitos adversos.<sup>8</sup>

Os estudos concentram-se em demonstrar os benefícios sistêmicos do TMI, porém pouco se sabe sobre a resposta hemodinâmica central (RHC) desses pacientes durante o exercício inspiratório (EI).<sup>9</sup> A hipótese do presente estudo é que, com uma carga mais alta, seriam observadas maiores repercussões hemodinâmicas. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a RHC em uma única sessão de exercício inspiratório com diferentes cargas (placebo, 30 e 60%) na ICFER.

## Métodos

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado. A carga era colocada no resistor de carga linear, de forma que os participantes não visualizavam em qual nível estava posicionado o marcador e também não eram informados sobre a carga empregada.

### Critérios de inclusão e exclusão

Para atender o objetivo deste estudo, foram selecionados 29 pacientes com ICFER da Clínica de Insuficiência Cardíaca (CLIC) do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), que preencheram os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca, idade acima de 21 anos, ecodopplercardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <45% (método de Simpson), classe II e III pela New York Heart Association (NYHA), enfermidade estável há pelo menos três meses, nunca ter realizado ou não estar em tratamento com TMI. E nenhum dos critérios de exclusão descritos a seguir: diagnóstico clínico (médico) de doença pulmonar obstrutiva crônica, angina instável, arritmias cardíacas importantes, infarto agudo do miocárdio dentro dos últimos três meses, incapacidade de realizar a sessão de EI. E ainda nenhum dos critérios

de exclusão da bioimpedância cardiotorácica: derrame pleural volumoso, anasarca, insuficiência aórtica moderada ou grave, uso de balão intra-aórtico, pressão arterial média >130mmHg, altura <1,20m ou >2,30m, peso <30kg ou >155kg, e uso de marca-passos com sensores para ajuste de frequência cardíaca de acordo com a frequência respiratória.

### Métodos de avaliação

Como instrumentos de coleta, foram utilizados: um manovacuômetro analógico (*Critical Med*®, Brasil), um resistor de carga linear (*PowerBreathe Light*®, Estados Unidos) e um aparelho de bioimpedância cardiotorácica (BCT) (*Niccomo*™ *CardioScreen*®, Alemanha).

As sessões de EMI foram realizadas de acordo com a randomização feita pelo site *Randomizer*, utilizando o resistor de carga linear durante 15 minutos com as seguintes resistências: 0 (placebo), 30% e 60% do valor da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) medida previamente através da manovacuumetria, com *washout* de 1 hora. Para acompanhar a repercussão hemodinâmica, foi utilizado o aparelho de BCT.

### Exercício inspiratório

Por ser a primeira vez que os participantes do estudo utilizaram o resistor de carga linear, após a avaliação inicial eles foram orientados sobre como deveriam realizar o EI e, depois, permaneceram 15 minutos em repouso antes de começar a monitorização hemodinâmica.

Seguindo a randomização das cargas feita previamente (placebo, 30% ou 60%), o EI foi realizado durante 15 minutos, com o paciente em posição supina sobre poltrona reclinável, a 45º de elevação. Todos os participantes utilizaram o mesmo resistor de carga linear, porém foi utilizado um filtro individual adquirido com o próprio fabricante, que foi descartado após o experimento.

Ao longo do EI, o indivíduo foi instruído a realizar inspiração e expiração de acordo com o sinal sonoro emitido por um software (*Paced Breathing*), de forma que todos os participantes realizaram 15 incursões respiratórias por minuto.<sup>8</sup> O treinamento com as demais cargas foi realizado após uma hora de intervalo entre cada sessão. Para a realização do EI com placebo, foi retirada a mola do dispositivo, permanecendo somente a válvula unidirecional, não havendo resistência à inspiração do paciente.

### Análise estatística

O número adequado de participantes a serem estudados foi calculado com base em publicações prévias que mostravam qual intervenção, como efeitos do exercício, provocam alterações significativas, tal como aumento da frequência cardíaca, entre outros. Para esta magnitude de efeitos e para fixar o poder estatístico em 0,8 e erro alfa em 0,05, a amostra deveria compreender 20 indivíduos.

Todos os dados foram submetidos à análise de Kolmogorov-Smirnov para determinar se havia ou não distribuição normal da amostra e dos dados. As variáveis hemodinâmicas durante o EI, nos grupos Placebo, EI 30% ou EI 60% foram comparadas pelo teste *t* de Student

pareado. Para associação das variáveis independentes, foi utilizada a correlação de Pearson. Quando os valores de p foram significantes, comparações pareadas foram feitas por meio do teste de Bonferroni (post-hoc).

Os dados foram transportados para uma planilha sistemática do programa *Prism GraphPad 5.0* (GraphPad Software, San Diego, CA). As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos. Todos os resultados foram expressos em média±desvio padrão e valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### Considerações éticas

Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas sobre a finalidade da pesquisa e os procedimentos a serem realizados. O protocolo foi enviado para o Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO e aprovado sob o parecer número 420.737, com registro na Plataforma Brasil.

Os pacientes, antes de participarem do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## Resultados

Dentre os 29 participantes selecionados para o estudo, 20 concluíram o experimento (nove pacientes recusaram-se a participar) (Figura 1). Na Tabela 1 estão descritas as características demográficas, clínicas e de tratamento farmacológico da amostra estudada.

### Respostas das variáveis hemodinâmicas centrais ao EI

A resposta hemodinâmica central apresentou um comportamento diferente entre as diferentes cargas de EI na amostra estudada. A FC aumentou com as cargas de 30% (C30) ( $64 \pm 15$  vs  $69 \pm 15$  bpm;  $p = 0,005$ ) e 60% (C60) ( $67 \pm 14$  vs  $73 \pm 14$  bpm,  $p = 0,002$ ), mas não apresentou mudanças no modo placebo (P) (Figura 2). Ocorreu diminuição do VS quando realizado o EI com a C30 ( $73 \pm 26$  vs  $64 \pm 20$  ml;  $p = 0,004$ ) e não houve mudanças com as cargas P e C60 (Figura 3). O DC aumentou quando realizado o EI com a C60 ( $4,6 \pm 1,5$  vs  $5,3 \pm 1,7$  l/min;  $p = 0,001$ ) e não apresentou mudanças com as cargas P e C30 (Figura 4).

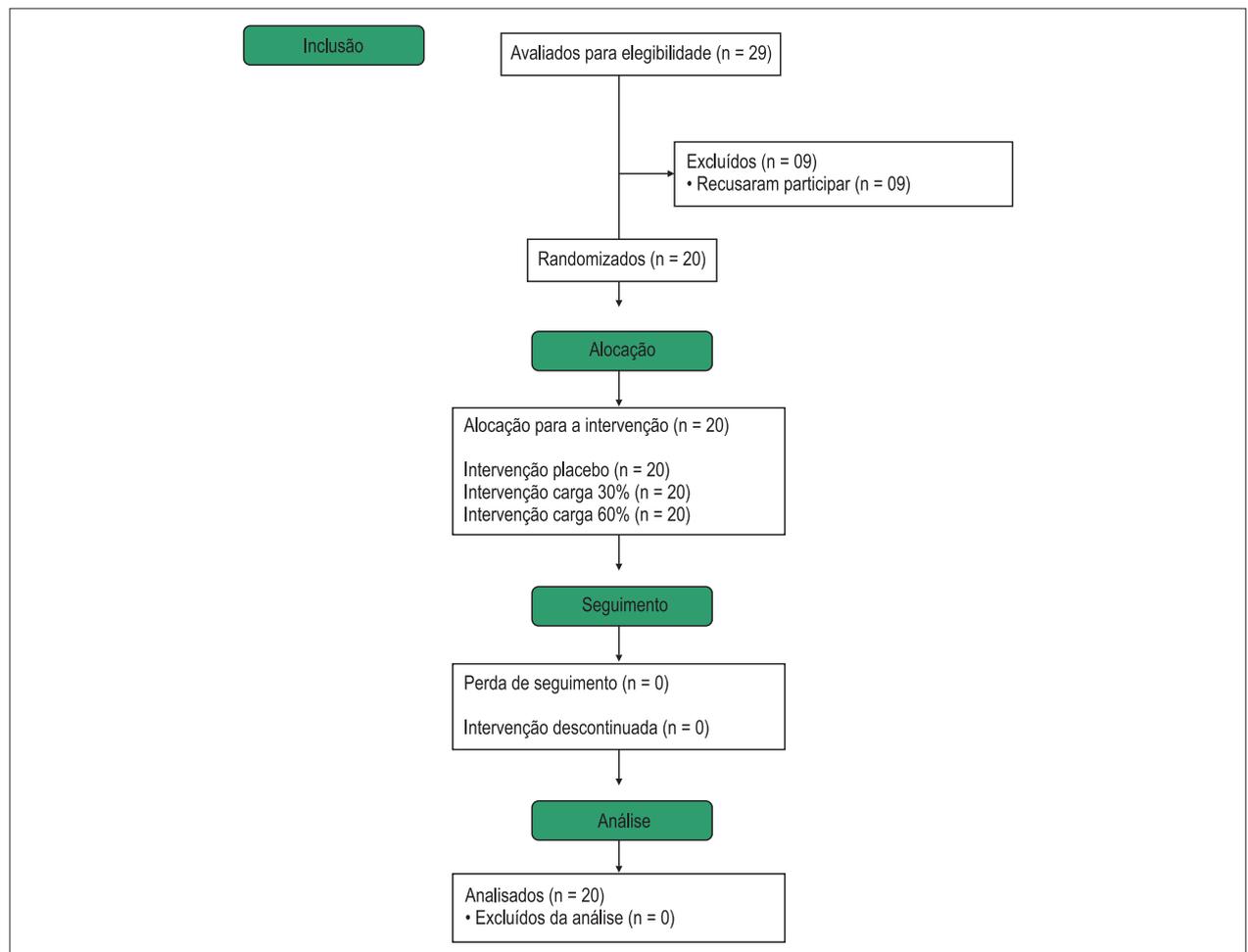


Figura 1 – Diagrama de fluxo CONSORT.

Tabela 1 – Características da amostra

	n=20
Sexo	13H17M
Idade (anos)	65 ± 11
Peso (kg)	72 ± 14
Altura (cm)	164 ± 11
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 4,4
Etnia	Branco (7), Pardos (6), Afrodescendentes (7)
NYHA	Classe II (14), Classe III (6)
FEVE (%)	37,2 ± 6,3
PIMáx (cmH <sub>2</sub> O)	- 101 ± - 43
PEMáx (cmH <sub>2</sub> O)	95 ± 42
Carga TMI 30% (cmH <sub>2</sub> O)	31 ± 11
Carga TMI 60% (cmH <sub>2</sub> O)	61 ± 25
<b>Terapia farmacológica</b>	
Inibidor da ECA, %	55
Diuréticos, %	75
β-bloqueador, %	80

H: homens; M: mulheres; kg: quilograma; cm: centímetros; IMC: índice de massa corpórea; kg/m<sup>2</sup>: quilogramas por metros quadrados; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PIMáx: pressão inspiratória máxima; PEMáx: pressão expiratória máxima; TMI: treinamento muscular inspiratório; cm/H<sub>2</sub>O: centímetros de água; ECA: enzima conversora de angiotensina.

### Respostas das demais variáveis hemodinâmicas ao EI

Além da RHC, outras variáveis hemodinâmicas também sofreram modificações ao longo do EI com a C60. O placebo e a C30 não geraram nenhuma alteração nas variáveis apresentadas.

Quando realizado o EI com a C60, houve aumento da pressão arterial sistólica (PAS) (124,1 ± 27,4 vs 130,6 ± 25,9 mmHg; p=0,001) (Figura 5), da pressão arterial média (PAM) (85,7 ± 17,9 vs 89,2 ± 17,3 mmHg, p=0,004) (Figura 6), bem como aumento da escala de esforço percebido de Borg (0,3 ± 0,9 vs 1,1 ± 1,9, p=0,01) (Figura 7) e da escala subjetiva de dispnéia (0,2 ± 0,7 vs 0,8 ± 1,5, p=0,02) (Figura 8).

### Correlação

Houve moderada correlação entre o DC basal e a força muscular inspiratória (r=0,45; p=0,04) (Figura 9).

### Discussão

O presente estudo é pioneiro ao descrever as alterações na RHC com diferentes cargas de EI em pacientes ambulatoriais com ICFER, utilizando um método não invasivo de monitorização hemodinâmica. Diferentes estratégias de

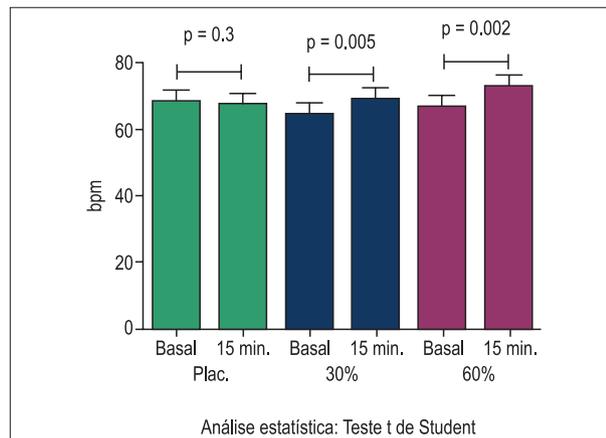


Figura 2 - Comportamento da FC pré e aos 15 min. de EI com as diferentes cargas. FC: frequência cardíaca; EI: exercício inspiratório; bpm: batimentos por minuto; plac: placebo; min.: minutos. (Fonte: O autor)

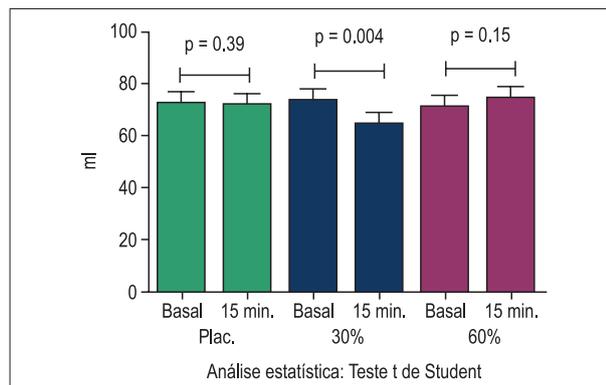


Figura 3 – Comportamento do VS pré e aos 15 min. de EI com as diferentes cargas. VS: volume sistólico; EI: exercício inspiratório; ml: mililitro; plac: placebo; min.: minutos. (Fonte: O autor)

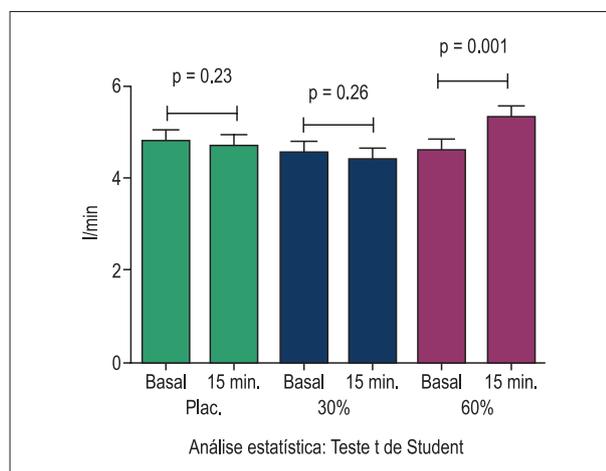
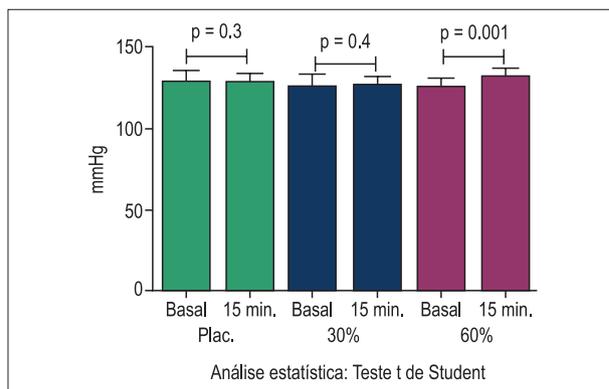
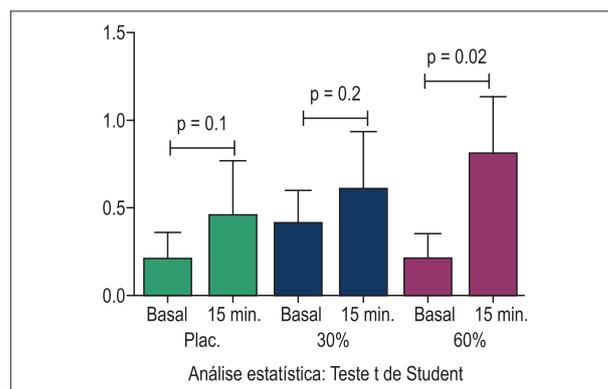


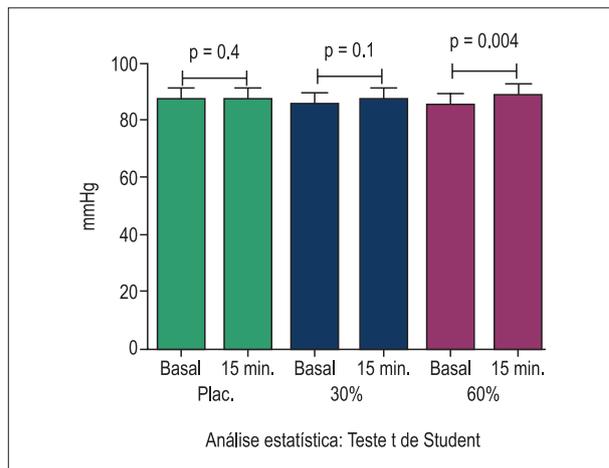
Figura 4 – Comportamento do DC pré e aos 15 min. de EI com as diferentes cargas. DC: débito cardíaco; EI: exercício inspiratório; ml: mililitro; plac: placebo; min.: minutos. (Fonte: O autor)



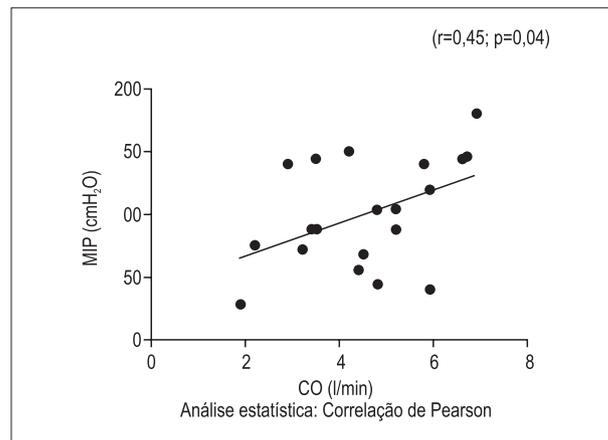
**Figura 5** – Comportamento da PAS no EI com as diferentes cargas. (Basal 124,1 ± 27,4 vs 15 min. 130,6 ± 25,9 mmHg, p=0,001). PAS: pressão arterial sistólica; EI: exercício inspiratório; mmHg: milímetros de mercúrio; min.: minutos. (Fonte: O autor).



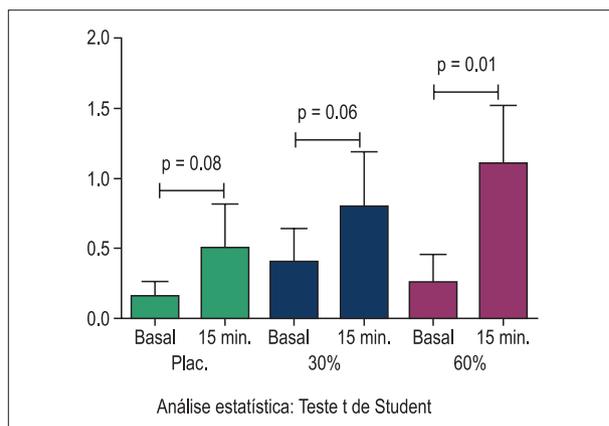
**Figura 8** – Comportamento da escala subjetiva de dispnéia no EI com as diferentes cargas. (Basal 0,2 ± 0,7 vs 15 min. 0,8 ± 1,5, p=0,02). EI: exercício inspiratório; min.: minutos. (Fonte: O autor)



**Figura 6** – Comportamento da PAM no EI com as diferentes cargas. (Basal 85,7 ± 17,9 vs 15 min. 89,2 ± 17,3 mmHg, p=0,004). PAM: pressão arterial média; EI: exercício inspiratório; mmHg: milímetros de mercúrio; min.: minutos. (Fonte: O autor).



**Figura 9** – Correlação entre o DC basal e a força muscular inspiratória, r=0,45; p=0,04. DC: débito cardíaco; l/min: litros por minuto; PIMáx: pressão inspiratória máxima; cmH<sub>2</sub>O: centímetros de água.



**Figura 7** – Comportamento do Borg no EI com as diferentes cargas. (Basal 0,3 ± 0,9 vs 15 min. 1,1 ± 1,9, p=0,01). EI: exercício inspiratório; min.: minutos. (Fonte: O autor)

TMI são utilizadas na prática clínica, porém não está claro qual intensidade de treinamento é a mais eficiente.

Houve um comportamento hemodinâmico diferente quando comparadas as cargas placebo, de 30% e 60%. Apenas a FC apresentou resposta semelhante ao EI com as cargas de 30% e 60%, com aumento dessa variável. Já o VS sofreu queda significativa somente quando utilizada a carga de 30%, e o DC aumentou apenas no EI com a maior carga, de 60%. O grupo controle (placebo) não apresentou nenhuma mudança significativa.

Neste estudo foi testada a hipótese de que diferentes cargas de EI poderiam produzir uma resposta hemodinâmica central diferente entre elas. Apesar de já ter sido testada tanto a variabilidade da FC<sup>10</sup> como os efeitos da fadiga muscular respiratória<sup>11</sup> através do TMI, este estudo, até então, é o único a verificar a resposta hemodinâmica central de diferentes cargas de EI em pacientes com ICFER.

Para avaliar a resposta hemodinâmica, foi utilizado um aparelho de bioimpedância cardiorádica, um método de avaliação hemodinâmica não invasiva que, quando comparado a métodos de termodiluição, apresentou elevada correlação.<sup>12</sup> Mesmo quando utilizada na avaliação de pacientes cardiopatas, como demonstrado no estudo de Villacorta et al.,<sup>13</sup> a BCT demonstrou acurácia no cálculo do DC, índice cardíaco e VS quando comparada à ressonância magnética cardíaca. Portanto, no presente estudo, foi empregado um método de avaliação hemodinâmica capaz de registrar fidedignamente as mudanças ocorridas ao longo do EI.

A fraqueza muscular inspiratória, presente em cerca de 30 a 50% dos pacientes com ICFER, tem sido reconhecida como um fator que contribui para a limitação ao exercício nesses pacientes, além de possuir valor prognóstico independente.<sup>3-5</sup>

Um dos principais estudos com TMI na IC foi realizado por Dall'ago et al.,<sup>9</sup> onde 32 pacientes foram randomizados em dois grupos (TMI-placebo e TMI 30%). Após 12 semanas de treinamento (7 vezes na semana, durante 30 minutos), os pacientes do grupo intervenção apresentaram aumento significativo de 115% na P<sub>lmáx</sub>, 17% de aumento da captação de oxigênio de pico e 19% de aumento na distância percorrida em seis minutos, além de melhora na qualidade de vida.

Os estudos com treinamento muscular inspiratório, realizados desde 1995 na IC, concentram-se em demonstrar a melhora na força e resistência muscular, melhora da capacidade funcional e na qualidade de vida.<sup>6,7</sup> Porém, as repercussões hemodinâmicas do EI continuam pouco esclarecidas.

### Variáveis hemodinâmicas

A tendência da resposta hemodinâmica, quando um indivíduo saudável é submetido a uma carga resistiva ao exercício, é de elevar a PAS, ao mesmo tempo em que o DC aumentará e, independentemente, os componentes da fórmula desta variável. Em relação à intensidade do exercício, há evidências de que quanto maior a intensidade para o mesmo número de repetições, maior o aumento da FC e da pressão arterial.<sup>14</sup> De fato, isso ocorreu no presente estudo, pois, ao longo dos 15 minutos de EI, a maior intensidade foi responsável pelos aumentos mais significativos de FC e PAS.

Ainda, o DC para as diferentes cargas resistivas aumentou 15% com a carga de 60% e diminuiu 3% com a carga de 30%.

Sabe-se que o aumento no DC pode ocorrer devido ao aumento apenas da FC, apenas do VS, ou de ambos. No presente estudo, o aumento do DC no EI com carga de 60% ocorreu principalmente devido ao aumento significante da FC, com uma pequena participação do VS, visto que essa variável também aumentou, porém em menor escala, de forma não significativa. Por outro lado, quando utilizada a carga de 30%, o DC apresentou comportamento inverso, com uma pequena diminuição, mesmo havendo aumento na FC. Neste caso, o que parece ter sido determinante para o não aumento do débito foi a queda de 12,5% do VS.

Alguns pesquisadores relatam que, durante o exercício nos pacientes com IC, ocorre um pequeno aumento do VS. Outros demonstram que não ocorre nenhum aumento dessa

variável.<sup>14</sup> No presente estudo, com carga de 60%, a resposta foi um pequeno aumento de 4,5% e uma diminuição no EI com carga de 30%.

A diminuição do VS e o aumento da FC com carga de 30% reportados nesse estudo são semelhantes à repercussão hemodinâmica da manobra de Muller, que também faz com que haja pressão intratorácica negativa. Orban et al.,<sup>15</sup> estudaram o efeito hemodinâmico da manobra de Muller, sustentada por 12 segundos, em 20 adultos jovens saudáveis e, dentre outros resultados, encontraram diminuição do VS e aumento da FC. Hall et al.,<sup>16</sup> avaliaram o efeito da manobra de Muller, sustentada por 15 segundos, em 8 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e concluíram que, durante a manobra, ocorre aumento da pós-carga ventricular esquerda e diminuição do volume sistólico, porém a FC não sofreu alterações significativas.

Entretanto, a pressão necessária para a realização da manobra de Muller é em torno de -40 mmHg (-54 cm/H<sub>2</sub>O), e a carga média utilizada durante as sessões de EI foram de -31 cm/H<sub>2</sub>O com 30% e -61 cm/H<sub>2</sub>O com 60%. Desse modo, a carga que mais se aproximou do valor para a realização da manobra de Muller não foi a que apresentou comportamento semelhante à manobra, exceto o aumento da FC.

McConnell e Griffiths,<sup>17</sup> avaliaram a resposta aguda da FC, PA e PAM a diferentes cargas de treinamento muscular inspiratório (50%, 60%, 70%, 80% e 90%) em 8 atletas. Todas as cargas provocaram aumento da FC, porém apenas a carga de 60% provocou um aumento sustentado da PAM, PAS e pressão arterial diastólica (PAD). Como conclusão, os autores sugerem evidência de uma resposta à ativação do metaborreflexo nesta carga.

O resultado encontrado pelos autores citados acima são semelhantes ao do presente estudo, onde ambas as cargas produziram aumento da FC, porém apenas a carga de 60% gerou aumento significativo na PAS e PAM, o que pode ter ocorrido devido à ativação do metaborreflexo inspiratório.

Essa hipótese está de acordo com outros estudos, em que os autores afirmam que a ativação do metaborreflexo inspiratório se manifesta pelo aumento da FC e da PAM.<sup>18,19</sup>

A ativação do metaborreflexo pelo trabalho muscular inspiratório é um fator que contribui para a intolerância ao exercício nos pacientes com IC. Durante o aumento o trabalho respiratório, ocorre redistribuição do fluxo sanguíneo dos músculos periféricos para o diafragma, cerca de 14 a 16% de roubo de fluxo do DC, ocasionando exacerbação da fadiga dos músculos periféricos.<sup>20</sup>

Corroborando os achados do presente estudo, Moreno et al.,<sup>11</sup> avaliaram o efeito da fadiga muscular respiratória na oxigenação e perfusão dos músculos intercostais e do antebraço em pacientes com ICFER. Após realizarem o exercício inspiratório com carga de 60% até a fadiga, os autores relataram diminuição da perfusão e oxigenação tanto no músculo intercostal quanto no antebraço, e sugerem que isso leva a uma redução do reflexo de perfusão muscular da musculatura periférica, levando à ativação do metaborreflexo inspiratório.

No entanto, a longo prazo, Chiappa et al.,<sup>21</sup> demonstraram que 4 semanas de TMI com carga de 60% é capaz de atenuar o metaborreflexo inspiratório em pacientes com IC e fraqueza

dessa musculatura. Os autores também relataram aumento significativo na pontuação de Borg, o que não ocorreu com o grupo controle, que realizou o treinamento apenas com 2% da P<sub>lmáx</sub>.

Tal resultado é similar ao de nosso estudo, onde apenas a maior carga aumentou significativamente a pontuação de Borg, além de elevar também a pontuação na escala subjetiva de dispneia; porém, essa última escala não foi avaliada no estudo de Chiappa et al.<sup>21</sup>

Altas cargas de TMI (60-70%) são recomendadas para promover um melhor efeito em pacientes com IC, e cargas menores (20-40%) são indicadas para pacientes com maior classe funcional.<sup>3</sup> O presente estudo demonstrou um maior grau de fadiga e dispneia, bem como maiores efeitos sobre a RHC, durante uma sessão única de exercício inspiratório com carga de 60%, o que corrobora essa recomendação e salienta um potencial de risco para indivíduos isquêmicos e com recente descompensação da IC.

Crisafulli et al.,<sup>22</sup> foram os primeiros a avaliarem a resposta hemodinâmica aguda à ativação do metaborreflexo em seres humanos com IC e a compararem à resposta de indivíduos saudáveis. Para isso, foram selecionados nove pacientes com ICFER e nove voluntários saudáveis. Todos foram submetidos à isquemia pós-exercício. A resposta hemodinâmica, assim como no presente estudo, foi avaliada por impedância cardiográfica. Como resultados, os autores relataram que o aumento na PAS foi semelhante em ambos os grupos, porém o grupo controle obteve aumento da PAS devido ao aumento do DC; já no grupo de pacientes com IC, esse aumento ocorreu devido ao aumento da RVS. Houve ainda aumento do VS no grupo de indivíduos saudáveis e diminuição dessa variável nos pacientes com IC. Os autores sugerem que o aumento da RVS ocorre pela incapacidade dos pacientes com IC de melhorarem o desempenho cardíaco e o VS.

### Correlação entre DC e P<sub>lmáx</sub>

Foi encontrada, em nosso estudo, uma moderada correlação entre DC e P<sub>lmáx</sub>.

Resultado semelhante foi encontrado por Nishimura et al.,<sup>23</sup> ao avaliarem 23 pacientes com IC. Porém, a correlação encontrada foi entre o índice cardíaco e a P<sub>lmáx</sub>. Naquela época, os autores já sugeriram que a musculatura inspiratória poderia ser dependente da função cardíaca.

Mais recentemente, Filusch et al.,<sup>24</sup> avaliaram 532 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva por meio de cateterismo cardíaco direito e também encontraram moderada correlação entre DC e P<sub>lmáx</sub>. Os autores afirmam que a P<sub>lmáx</sub>, por ser facilmente medida na prática clínica, pode se tornar um parâmetro adicional na monitorização hemodinâmica não invasiva da gravidade da doença.

Meyer et al.,<sup>4</sup> foram os primeiros a demonstrarem que a força muscular inspiratória possui valor prognóstico independente. Eles acompanharam durante 23 meses 244 pacientes com ICFER e, ao longo desse período, os 57 pacientes (23%) que morreram apresentaram P<sub>lmáx</sub> ainda mais reduzida que o restante da amostra.

Corroborando com os achados de Meyer, Frankenstein et al.,<sup>5</sup> em um estudo prospectivo com 686 pacientes, evidenciaram que a P<sub>lmáx</sub> pode ser considerada valor prognóstico mesmo naqueles que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores.

### Limitações do estudo

O tamanho da amostra impossibilitou avaliar apenas o grupo com fraqueza muscular inspiratória e, tendo em vista que o presente estudo foi de efeito agudo, não sabemos se esses efeitos são mantidos ou atenuados. São necessárias futuras investigações que avaliem a RHC relacionada ao TMI de forma crônica.

### Aplicabilidade clínica

Esses dados apontam que a resposta hemodinâmica do EI, em suas diferentes propostas de carga resistiva com o resistor de carga linear, poderia ter um potencial de aplicabilidade no tratamento não medicamentoso em pacientes com IC (NYHA II e III), de forma segura, sem efeitos adversos.

### Conclusões

Quando utilizada a carga de 60%, em uma sessão única de exercício inspiratório, foram observadas alterações na RHC. Particularmente aumentaram a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a escala de Borg e a sensação subjetiva de dispneia. Já a carga de 30% promoveu diminuição do volume sistólico. O placebo não promoveu mudanças significativas na RHC no presente estudo e, por fim, observou-se uma correlação moderada entre débito cardíaco e força muscular inspiratória.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marchese LD, Chermont S, Pereira SB, Mesquita ET; Obtenção de dados: Marchese LD, Chermont S, Warol D, Quintão M; Análise e interpretação dos dados: Marchese LD, Chermont S, Warol D, Oliveira LB, Mesquita ET; Análise estatística: Marchese LD, Chermont S; Redação do manuscrito: Marchese LD, Warol D; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chermont S, Oliveira LB, Pereira SB, Quintão M, Mesquita ET.

### 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 Luana de Decco Marchese pela Universidade Federal Fluminense.

## Referências

1. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep*. 2018. [Epub ahead of print].
2. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure: a Dutch practice guideline. *Neth Heart J*. 2015;23(1):6-17.
3. Miyagi M, Kinugasa Y, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M et al. Diaphragm Muscle Dysfunction in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2018;24(4):209-16.
4. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.
5. Frankenstein L, Nelles M, Meyer FJ, Sigg C, Schellberg D, Remppis BA et al. Validity, prognostic value and optimal cutoff of respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure changes with beta-blocker treatment. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(4):424-9.
6. Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmaid S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(16):1691-701.
7. Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(2):194-202.
8. Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32(11):1482-92.
9. Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training with heart failure and inspiratory muscle weakness. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):757-63.
10. Archiza B, Simões RP, Mendes RG, Fregonezi GA, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(4):401-8.
11. Moreno AM, Castro RR, Silva BM, Villacorta H, Sant'Anna Junior M, Nóbrega AC. Intercoastal and forearm muscle deoxygenation during respiratory fatigue in patients with heart failure: potential role of a respiratory muscle metaboreflex. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(11):972-6.
12. Paredes OL, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Matsumoto D et al. Impedance Cardiography for cardiac output estimation. *Circ J*. 2006;70(9):1164-8.
13. Villacorta Junior H, Villacorta AS, Amador F, Hadlich M, Albuquerque DC, Azevedo CF. Transthoracic impedance compared to magnetic resonance imaging in the assessment of cardiac output. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(6):1149-55.
14. McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys*. 2005;41(1):49-56.
15. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the Mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1557-61.
16. Hall MJ, Ando S, Floras JS, Bradley TD. J Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *Appl Physiol*. 1998;85(4):1476-84.
17. McConnell AK, Griffiths LA. Acute cardiorespiratory responses to inspiratory pressure threshold loading. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(9):1696-703.
18. Witt JD, Guenette JA, Rupert JL, McKenzie DC, Sheel AW. Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. *J Physiol*. 2007;584(Pt 3):1019-28.
19. St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA. Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol*. 2000;529(Pt2):493-504.
20. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1988;65(2):609-18.
21. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJ, Alves CN, Tavares A, Winkelmann ER et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71.
22. Crisafulli A, Salis E, Tocco F, Melis F, Milia R, Pittau G et al. Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):H2988-96.
23. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest*. 1994;105(2):355-9.
24. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2011;150(2):182-5.



## Treinamento Muscular Inspiratório em Diferentes Intensidades na Insuficiência Cardíaca: Há Diferenças nas Alterações Hemodinâmicas Centrais?

*Inspiratory Muscle Training at Different Intensities in Heart Failure: Are There Differences in Central Hemodynamic Changes?*

Lucas Helal<sup>1,2,3</sup>  e Filipe Ferrari<sup>2,4</sup> 

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC,<sup>1</sup> Criciúma, SC - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Centre for Journalology, Ottawa Hospital Research Institute,<sup>3</sup> Ottawa - Canada

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>4</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Estudo Controlado das Alterações Hemodinâmicas Centrais de uma Sessão de Exercício Inspiratório com Diferentes Cargas na Insuficiência Cardíaca*

A insuficiência cardíaca (IC) é uma entidade complexa e geralmente com prognóstico reservado, apontada como uma doença cardiovascular de extrema relevância devido à sua crescente incidência, prevalência e alta morbimortalidade associadas.<sup>1</sup> Estima-se que a sua prevalência esteja variando entre 1% a 2% nos países desenvolvidos, atingindo >10% nas pessoas acima de 70 anos de idade;<sup>2</sup> ademais, é considerada a principal causa cardiovascular de internação em indivíduos acima de 60 anos.<sup>3</sup>

Entre os principais sintomas característicos da IC, destacam-se dispnéia e fadiga, os quais estão intimamente associados ao comprometimento da capacidade funcional e, conseqüentemente, da qualidade de vida desses indivíduos.<sup>4</sup> O treinamento físico, por sua vez, ganhou um espaço de destaque nas últimas décadas, com o intuito de melhoria deste cenário, embasado por um crescente número de comprovações sólidas; sendo assim, ele tem a capacidade de impactar favoravelmente no ganho da capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com IC.<sup>5,6</sup> Dentre os diversos tipos de treinamento físico direcionados a esta população, o treinamento muscular inspiratório (TMI) é conhecido por sua fácil aplicabilidade e potenciais benefícios neste cenário.

### Treinamento muscular inspiratório na insuficiência cardíaca

Há evidências robustas sugerindo que a fraqueza dos músculos inspiratórios é um dos principais fatores que levam à baixa tolerância ao exercício nos pacientes com IC.<sup>7,8</sup> De

fato, ensaios clínicos randomizados comprovaram inúmeros benefícios do TMI em portadores desta síndrome, a citar: melhora significativa na eficiência na captação do oxigênio,<sup>9</sup> capacidade funcional e escores de qualidade de vida.<sup>10</sup> Estes resultados foram confirmados por metanálises, como aquela conduzida por Smart et al.<sup>11</sup> Quando comparados ao grupo controle, os pacientes submetidos a TMI alcançaram uma melhora importante no consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx): 1,83 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (IC95%, 1,33 para 2,32 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>,  $p < 0,00001$ ), bem como no teste de caminhada de 6 minutos: 34,35 m (IC95%, 22,45 para 46,24 m,  $p < 0,00001$ ). Por sua vez, a força muscular inspiratória parece ter uma correlação significativa com o  $VO_2$  máx, o qual é um preditor independente de sobrevida nos indivíduos com IC.<sup>12</sup> O TMI, deve, portanto, ser parte integrante dos cuidados destes pacientes sempre que possível.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, um ensaio clínico randomizado, placebo e controlado<sup>13</sup> avaliou as implicações de uma sessão aguda de diferentes intensidades de TMI sobre a resposta hemodinâmica central (RHC) de indivíduos com IC, utilizando um método não invasivo de monitorização. Para tal, foram incluídos 20 pacientes com fração de ejeção reduzida (37,2% ± 6,3%), idade média de 65 anos, e na grande maioria em classe funcional II da *New York Heart Association* (NYHA). O protocolo do TMI se resumiu em 3 sessões durante 15 minutos cada. Todos os participantes realizaram o treinamento com intensidade em 30% e 60% da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>), além de intervenção *sham* (placebo), com *washout* de 1 hora entre elas. Foi observado que a RHC se comportou de forma heterogênea entre as intensidades. Por exemplo, houve um aumento da frequência cardíaca com as intensidades de 30% e 60% da PI<sub>máx</sub> (64 ± 15 para 69 ± 15 batimentos por minuto; e 67 ± 14 para 73 ± 14 batimentos por minuto, respectivamente). Em relação ao volume sistólico, houve tendência à redução com a carga de 30% da PI<sub>máx</sub> (73 ± 26 ml para 64 ± 20 ml). Já o débito cardíaco aumentou apenas no grupo de maior intensidade (4,6 ± 1,5 l/min para 5,3 ± 1,7 l/min), comportamento que foi semelhante em relação à resposta da pressão arterial sistólica. De fato, o

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Pressões Respiratórias Máximas; Frequência Cardíaca; Volume Sistólico; Débito Cardíaco; Monitoração Hemodinâmica/métodos.

#### Correspondência: Lucas Helal •

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, Santa Catarina, Brasil, 88806-000  
E-mail: lh@unesc.net

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200162>

aumento do débito cardíaco observado na maior intensidade aplicada pode ser explicado, parcialmente, pelo aumento da frequência cardíaca neste grupo. Estes achados não devem ser ignorados, uma vez que os pacientes com IC tendem a apresentar fluxo sanguíneo prejudicado para os músculos em atividade, secundário às reduções do débito cardíaco e da capacidade vasodilatadora periférica. Estas alterações são prejudiciais, causando importante intolerância ao esforço, estando associadas à capacidade vasodilatadora reduzida e aumento da estimulação simpática comuns nesses indivíduos.<sup>14</sup>

Recentemente, através de uma revisão sistemática com metanálise, nosso grupo mostrou que o TMI de alta intensidade

( $\geq 60\%$  da P<sub>lmáx</sub>) pode ser uma estratégia eficiente para melhorar a capacidade funcional e a força muscular inspiratória desta mesma classe de pacientes (leia-se: IC e fração de ejeção reduzida).<sup>15</sup> Por sua vez, acreditamos que o estudo em questão<sup>13</sup> adiciona importantes conhecimentos à literatura, mostrando diferenças nas repercussões hemodinâmicas observadas no TMI em diferentes intensidades, uma área pouco explorada até o momento. Estes achados podem abrir novos horizontes e perspectivas, influenciando a realização de maiores pesquisas explorando as respostas hemodinâmicas do TMI em pacientes com IC. A falta de uma estreita correlação entre a hemodinâmica central (como hiperativação do sistema nervoso simpático) e a tolerância ao exercício fortalecem a importância dos resultados deste estudo.

## Referências

1. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-78.
2. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):11-43.
3. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet.* 2019;393(10175):1034-44.
4. Daher A, Matthes M, Keszei A, Brandenburg V, Müller T, Cornelissen C, et al. Characterization and Triggers of Dyspnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Chronic Heart Failure: Effects of Weather and Environment. *Lung.* 2019;197(1):21-8.
5. Alvarez P, Hannawi B, Guha A. Exercise And Heart Failure: Advancing Knowledge And Improving Care. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2016;12(2):110-5.
6. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):222-32.
7. McParland C, Resch EF, Krishnan B, Wang Y, Cujec B, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness in chronic heart failure: role of nutrition and electrolyte status and systemic myopathy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1101-7.
8. Verissimo P, Casalasco TJ, Gonçalves LH, Yang AS, Eid RC, Timenetsky KT. High prevalence of respiratory muscle weakness in hospitalized acute heart failure elderly patients. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118218.
9. Stein R, Chiappa GR, Güths H, Dall'Agò P, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(6):392-5.
10. Dall'Agò P, Chiappa GR, Güths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):757-63.
11. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1502-7.
12. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, Myers J, Cipriano G, Chiappa G, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(2):161-77.
13. Marchese LD, Chermont S, Warol D, Oliveira LB, Pereira SB, Quintão M, et al. Controlled Study of Central Hemodynamic Changes in Inspiratory Exercise with Different Loads in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):656-663.
14. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003;107(8):1210-25.
15. Gomes Neto M, Ferrari F, Helal L, Lopes AA, Carvalho VO, Stein R. The impact of high-intensity inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018;32(11):1482-92.



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

## Valor Prognóstico do NT-proBNP versus Classificação de Killip em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas

*Prognostic Value of NT-proBNP versus Killip Classification in Patients with Acute Coronary Syndromes*

Thiago M. B. Souza,<sup>1</sup> Antônio Maurício S. Cerqueira Jr.,<sup>1</sup> Jessica G. Suerdieck,<sup>1</sup> Nicole C. de Sá,<sup>1</sup> Gabriella S. Sodré,<sup>1</sup> Vitor C. A. Correia,<sup>1</sup> Yasmin F. Lacerda,<sup>1</sup> Leticia L. Fonseca,<sup>1</sup> Marcia M. Noya-Rabelo,<sup>2</sup> Luis C. L. Correia<sup>1</sup>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil

Hospital São Rafael,<sup>2</sup> Salvador, BA – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos cerebrais têm melhor precisão diagnóstica em comparação com a avaliação clínico-radiológica para insuficiência cardíaca aguda. Nas síndromes coronárias agudas (SCA), o valor prognóstico da insuficiência cardíaca aguda é incorporado nos modelos preditivos através da classificação de Killip. Não está estabelecido se o NT-proBNP poderia aumentar a previsão prognóstica.

**Objetivo:** Avaliar se o NT-proBNP, como medida da disfunção ventricular esquerda, melhora o valor prognóstico intra-hospitalar do escore GRACE na SCA.

**Métodos:** Foram incluídos no estudo pacientes admitidos por dor torácica aguda, com eletrocardiograma e/ou critérios de troponina para SCA. O nível plasmático de NT-proBNP foi medido no momento da admissão hospitalar e o desfecho primário foi definido como morte cardiovascular durante a hospitalização. Foi considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** A mortalidade cardiovascular entre os 352 pacientes estudados foi de 4,8%. O valor preditivo do NT-proBNP para morte cardiovascular foi mostrado por uma estatística C de 0,78 (IC 95% = 0,65-0,90). Após o ajuste para o modelo GRACE subtraído pela variável Killip, o NT-proBNP permaneceu independentemente associado à morte cardiovascular ( $p = 0,015$ ). No entanto, a discriminação pelo modelo logístico GRACE-BNP (estatística C = 0,83; IC 95% = 0,69-0,97) não foi superior ao escore GRACE tradicional com Killip (estatística C = 0,82; IC 95% = 0,68-0,97). O modelo GRACE-BNP não proporcionou melhora na classificação dos pacientes de alto risco pelo Escore GRACE (índice líquido de reclassificação = -0,15;  $p = 0,14$ ).

**Conclusão:** Apesar da associação estatística com a morte cardiovascular, não houve evidências de que o NT-proBNP aumente o valor prognóstico do escore GRACE na SCA. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):666-672)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Insuficiência Cardíaca; Peptídeo Natriurético Encefálico; Mortalidade; Disfunção Ventricular Esquerda; Biomarcadores.

### Abstract

**Background:** Plasma levels of brain natriuretic peptides have better diagnostic accuracy compared to clinical-radiologic judgment for acute heart failure. In acute coronary syndromes (ACS), the prognostic value of acute heart failure is incorporated into predictive models through Killip classification. It is not established whether NT-proBNP could increment prognostic prediction.

**Objective:** To evaluate whether NT-proBNP, as a measure of left ventricular dysfunction, improves the in-hospital prognostic value of the GRACE score in ACS.

**Methods:** Patients admitted due to acute chest pain, with electrocardiogram and/or troponin criteria for ACS were included in the study. The plasma level of NT-proBNP was measured at hospital admission and the primary endpoint was defined as cardiovascular death during hospitalization. P-value < 0.05 was considered as significant.

**Results:** Among 352 patients studied, cardiovascular mortality was 4.8%. The predictive value of NT-proBNP for cardiovascular death was shown by a C-statistic of 0.78 (95% CI = 0.65–0.90). After adjustment for the GRACE model subtracted by Killip variable, NT-proBNP remained independently associated with cardiovascular death ( $p = 0.015$ ). However, discrimination by the GRACE-BNP logistic model (C-statistics = 0.83; 95%CI = 0.69–0.97) was not superior to the traditional GRACE Score with Killip (C-statistic = 0.82; 95%CI = 0.68–0.97). The GRACE-BNP model did not provide improvement in the classification of patients to high risk by the GRACE Score (net reclassification index = -0.15;  $p = 0.14$ ).

**Conclusion:** Despite the statistical association with cardiovascular death, there was no evidence that NT-proBNP increments the prognostic value of GRACE score in ACS. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):666-672)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Heart Failure; Natriuretic Peptide, Brain; Mortality; Ventricular Dysfunction, Left; Biomarkers.

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

Correspondência: Luis Correia •

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40050-420, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lcorreia@cardiol.br

Artigo recebido em 13/11/2018, revisado em 20/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180345>

### Introdução

O peptídeo natriurético cerebral é um pró-hormônio, biologicamente medido por seu fragmento ativo ou sua porção terminal inativa (NT-proBNP). Essas moléculas são biomarcadores de disfunção ventricular esquerda, liberadas na corrente sanguínea por miócitos submetidos à tensão da parede devido à sobrecarga volumétrica ou pressórica.<sup>1</sup> Esses peptídeos apresentam melhor acurácia na detecção de insuficiência cardíaca do que a avaliação clínico-radiológica, podendo identificar subníveis clínicos de descompensação.<sup>2</sup>

A presença de disfunção ventricular esquerda é um importante determinante no prognóstico de pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA). Nesse contexto, modelos preditivos multivariados<sup>3,4</sup> levam em consideração a presença de disfunção ventricular esquerda clinicamente manifestada, bem representada pela classificação de Killip e Kimball.<sup>5</sup> Dois motivos sustentam a hipótese de que o uso de biomarcadores plasmáticos possa aumentar o valor prognóstico desses modelos: a capacidade de quantificar numericamente o grau de descompensação cardíaca e a maior sensibilidade a alterações subclínicas, sem prejudicar a especificidade.<sup>2</sup>

No contexto da SCA, a concentração de NT-proBNP possui uma precisão prognóstica bem documentada.<sup>6</sup> No entanto, do ponto de vista preditivo, se o NT-proBNP possui um valor incremental em relação aos modelos probabilísticos que já contêm Killip como variável preditora é uma questão controversa.<sup>7-9</sup> Entre os modelos validados para predição de risco, o escore GRACE é o de melhor precisão prognóstica, contendo a classe Killip como marcador de insuficiência cardíaca.<sup>10-12</sup> Nesta coorte, testamos a hipótese de que a incorporação de NT-proBNP aumenta o valor prognóstico do escore GRACE em pacientes com SCA. O NT-proBNP foi medido no momento da admissão hospitalar e o desfecho primário foi definido como morte cardiovascular durante a hospitalização.

### Métodos

#### Seleção de amostra

Pacientes internados consecutivamente na unidade coronariana (UC) de um hospital terciário, entre setembro de 2007 e outubro de 2013, por suspeita de SCA (angina instável e infarto do miocárdio) foram prospectivamente incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram desconforto no peito, além de pelo menos um dos três critérios objetivos:

- 1) marcador biológico positivo de necrose miocárdica, definida como troponina T  $\geq 0,01$  ug/L ou troponina I  $> 0,034$  g/L, correspondendo a valores acima de 99%;<sup>13</sup>
- 2) alteração eletrocardiográfica isquêmica, consistindo em inversão da onda T ( $\geq 0,1$  mV) ou alterações do segmento ST ( $\geq 0,05$  mV); e
- 3) doença arterial coronariana previamente documentada, definida como história de infarto do miocárdio com onda Q ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana  $\geq 70\%$ .

Foram excluídos pacientes sem dosagem de NT-proBNP ou que não concordaram em participar do estudo. O protocolo estava em conformidade com a Declaração de Helsinque, foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Medição do NT-proBNP

A medição do NT-proBNP foi realizada em uma amostra de sangue coletada na chegada do paciente ao hospital, visando um atraso mínimo entre o início dos sintomas e a coleta de material. O plasma foi congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$  para a dosagem simultânea das amostras. Foi utilizado o método de imunoensaio (Biomérieux), considerando as seguintes definições de NT-proBNP alto:

- 1) Valores acima de 450 pg/ml em pacientes com menos de 50 anos de idade;
- 2) Valores acima de 900 pg/ml em pacientes acima de 50 anos de idade.<sup>2</sup>

#### Escore GRACE

O cálculo do escore GRACE foi baseado em: dados clínicos no momento da admissão, eletrocardiograma realizado dentro de 6 horas da admissão, dosagens de troponina T ou troponina I nas primeiras 12 horas e na primeira creatinina plasmática. A elevação dos marcadores de necrose miocárdica (como componente dos escores) foi definida como troponina acima de 99%. O escore GRACE inclui oito variáveis: cinco semiquantitativas, significando peso diferente para cada faixa etária (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe Killip), e três dicotômicas (depressão do segmento ST, elevação do marcador de necrose miocárdica e parada cardíaca na admissão). A pontuação final pode variar de 0 a 372.<sup>3</sup>

#### Desfecho clínico

O desfecho clínico foi a morte cardiovascular durante a internação, definida por um dos seguintes mecanismos: insuficiência cardíaca, arritmia ou devido a complicações de tratamentos relacionados à SCA.

#### Análise estatística

As variáveis numéricas foram expressas em média e desvio padrão, pois apresentaram distribuição normal ou pequeno desvio da normalidade, enquanto a mediana e o intervalo interquartil foram os preferidos em caso de desvio significativo da normalidade. As variáveis categóricas foram expressas em proporções. Os resultados preliminares foram acompanhados por um intervalo de confiança de 95% como medida de incerteza. Inicialmente, os valores preditivos das classes NT-proBNP e Killip foram avaliados pela área sob a curva ROC (estatística C), considerando-se como resultado a morte cardiovascular. Essas duas curvas foram comparadas estatisticamente pelo teste pareado de Hanley-McNeil.<sup>14</sup> Além disso, o Teste Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre NT-proBNP alto e Killip  $> 1$  na definição de insuficiência cardíaca.

A regressão logística foi usada para avaliar o valor incremental de NT-proBNP para o escore GRACE. A técnica de modificação do escore GRACE foi usada, substituindo a classificação de Killip pelo NT-proBNP e comparando esse

modelo GRACE-BNP com o GRACE tradicional. A modificação do GRACE foi realizada de duas maneiras, uma numérica e outra categórica. No primeiro caso, o coeficiente de regressão do NT-proBNP representou a alteração nas chances de log promovidas por cada unidade do NT-proBNP. Nesse caso, a equação de regressão logística determinou o peso do NT-proBNP (GRACE-BNP numérico). No segundo caso, um NT-proBNP alto acrescentou 20 pontos ao GRACE sem Killip, que é o equivalente ao valor de Killip II na pontuação (GRACE-BNP categórico).

As estatísticas C de ambos os modelos foram comparadas ao escore GRACE tradicional pelo teste de Hanley-McNeil. Por fim, a análise do índice de reclassificação líquida por Pencina<sup>15</sup> foi utilizada para avaliar o valor de reclassificação do GRACE-BNP logístico e categórico em relação à definição de alto risco. Para essa reclassificação, o melhor ponto de corte para esses novos escores foi utilizado na curva ROC.

Em relação à definição do tamanho da amostra, foram utilizados dois critérios. Primeiramente, com o objetivo de atingir um poder de 80% para detectar uma diferença de 0,05 entre duas curvas ROC (referente aos escores) e prever uma correlação de 0,80 entre os escores, seria necessário inscrever 192 pacientes. Segundo, para inserir duas variáveis em um modelo de regressão logística, seriam necessários entre 10 e 20 eventos.<sup>16</sup>

Todos os testes acima foram considerados estatisticamente significativos se o valor de  $p < 0,05$ . O SPSS versão 21 foi o software utilizado para a análise.

## Resultados

### Características da amostra

A amostra foi composta por 352 pacientes, com idade média de  $63 \pm 14$  anos, 60% do sexo masculino e 26% apresentando infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. O escore GRACE apresentou mediana de 104 (IIQ 82–131), o que corresponde a risco intermediário. A mediana do NT-proBNP foi de 340 pg/ml (IIQ 86–1212), elevada em 29% dos pacientes. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a dosagem de NT-pro-BNP foi de 15,5 horas (IIQ 8,2–32,5). A incidência de morte cardiovascular na fase hospitalar foi de 4,8%. As características da amostra estão descritas na Tabela 1.

### NT-proBNP e Killip: Valor Preditivo Univariado

O NT-proBNP demonstrou capacidade preditiva moderada para morte cardiovascular, de acordo com a estatística C de 0,78 (IC 95% = 0,65–0,90,  $p < 0,001$ ), enquanto o escore de Killip apresentou estatística C de 0,69 (IC 95% = 0,54–0,84,  $p = 0,008$ ), sem diferença estatística entre as duas curvas ( $p = 0,29$ ) (Figura 1). Os dois marcadores concordaram na definição de insuficiência cardíaca em 75% dos casos (8% com insuficiência cardíaca e 67% sem insuficiência auditiva), significando baixo nível de concordância pelo teste Kappa ( $\kappa = 0,26$ ; IC95% = 0,54–0,84;  $p < 0,001$ ).

### Valor NT-pro-BNP independente e incremental

Na análise de regressão logística, o NT-proBNP numérico não manteve significância estatística após o ajuste para o

**Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais da amostra selecionada**

Variável	N
Tamanho da amostra	352
Idade (anos)	$63 \pm 14$
Sexo masculino	210 (60%)
<b>SCA</b>	
Angina instável	102 (29%)
IAMCS ST	90 (26%)
IAMC ST	160 (45%)
Doença triarterial ou ACE	170 (48%)
ECG isquêmico	223 (63%)
Troponina Positiva	250 (71%)
Creatinina	$1,0 \pm 0,62$
<b>Classificação Killip</b>	
Killip I	308 (88%)
Killip II	18 (5%)
Killip III	25 (7%)
Killip IV	1 (0,3%)
NT-proBNP (pg/ml)	340 (86 – 1212)
Escore GRACE	104 (82 – 131)
Mortalidade	17 (4,8%)

\*SCA: síndrome coronariana aguda; IAMCS ST: infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; IAMC ST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; ACE: artéria coronária esquerda; ECG: Eletrocardiograma; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

escore GRACE tradicional ( $p = 0,11$ ). Por outro lado, o NT-proBNP numérico permaneceu um preditor independente quando ajustado para o escore GRACE sem Killip ( $p = 0,015$ ; para cada aumento de 500 pg/ml no NT-proBNP, um Beta de 0,029 foi observado, OR = 1,03; IC 95% = 1,006–1,05) (Tabela 2). O NT-proBNP categórico não foi um preditor independente após o ajuste para o escore GRACE ( $p = 0,91$ ) nem para o escore GRACE sem Killip ( $p = 0,36$ ).

Para análise do valor incremental de NT-proBNP em relação ao GRACE, comparamos as estatísticas C do GRACE-BNP logístico, do GRACE-BNP categórico e do escore GRACE tradicional. Os resultados da análise foram, respectivamente, 0,83 (IC 95% = 0,69–0,97), 0,82 (IC 95% = 0,68–0,96) e 0,82 (IC 95% = 0,68–0,97). Portanto, nenhum valor incremental das novas abordagens foi identificado (Figura 2).

### Reclassificação do escore GRACE pelo NT-pro-BNP

Em relação à análise líquida de reclassificação, dos 17 pacientes que morreram, 3 foram corretamente reclassificados pelo GRACE-BNP logístico de baixo a alto risco, sem reclassificação incorreta, resultando em um índice líquido de reclassificação positivo (+ 0,18%). Entre os 335 pacientes que sobreviveram, 9 foram erroneamente reclassificados de baixo a alto risco, enquanto não houve reclassificação correta. Isso resultou em uma taxa de reclassificação líquida

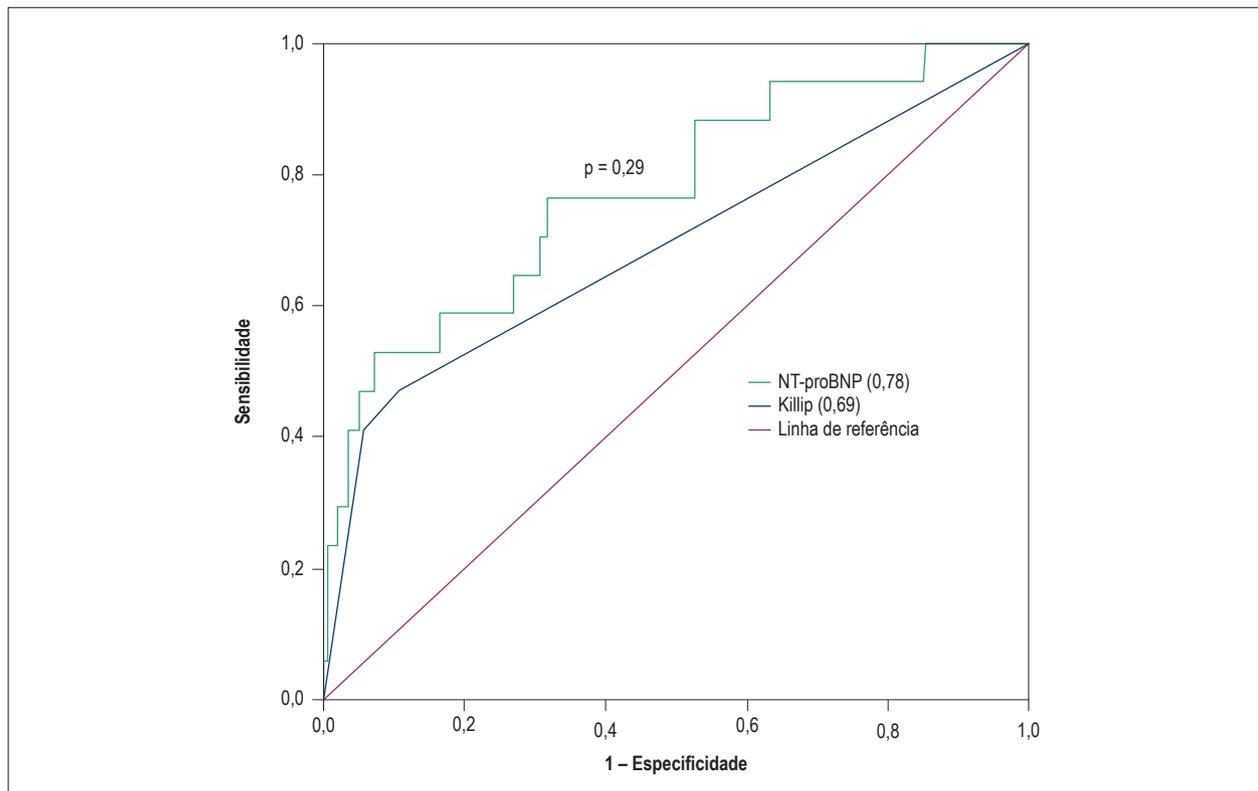


Figura 1 – A precisão do NT-pro-BNP na predição de morte tem um valor de 0,78 (IC 95% 0,65 – 0,9) na estatística C e na classificação Killip 0,69 (IC 95% 0,54 – 0,84).

Tabela 2 – Modelo de regressão logística contendo GRACE sem Killip e NT-proBNP numérico na previsão de óbitos

Variáveis	Coefficiente Beta	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
GRACE sem Killip	0,043	1,04 (1,02 – 1,06)	< 0,001
NT-proBNP / 500 pg/ml	0,000	1,03 (1,006 – 1,05)	0,015

negativa (-0,02%). Na análise final, considerando todos os pacientes, o índice líquido de reclassificação (NRI) total foi de 0,15% ( $p = 0,14$ ) (Tabela 03). A reclassificação baseada no GRACE-BNP categórico mostrou resultados semelhantes (NRI = 0,08;  $p = 0,44$ ). (Tabela 3)

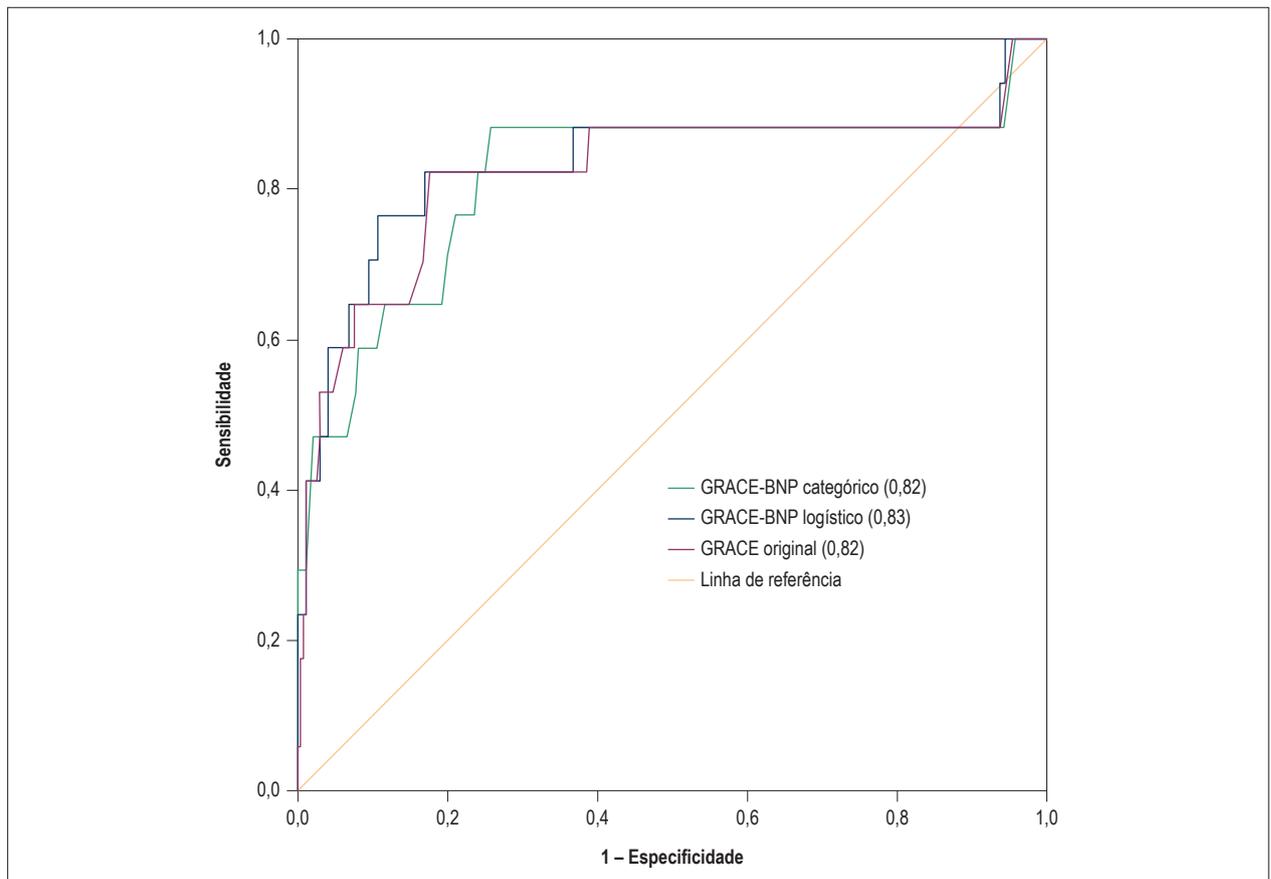
## Discussão

O presente estudo demonstra o valor prognóstico independente do NT-proBNP numérico após o ajuste no escore GRACE. No entanto, o NT-proBNP não melhorou a discriminação do GRACE Score, nem sua capacidade de reclassificação. Suas descobertas estão alinhadas com as noções de que nem todo preditor independente oferece valor incremental aos modelos tradicionais.<sup>17</sup>

Do ponto de vista explicativo, nossos achados reforçam que o status de descompensação cardíaca aumenta o risco de pacientes com SCA. Por outro lado, do ponto de vista preditivo, refinar a avaliação prognóstica com um biomarcador de insuficiência cardíaca mais preciso que a avaliação clínica não foi suficiente para aumentar a precisão dos modelos multivariados. Esta discussão tem como objetivo debater as

possíveis explicações para a ausência de valor incremental, confrontar os resultados deste artigo com evidências externas, reconhecer limitações metodológicas e abordar a relevância dos presentes resultados.

Hipóteses diferentes podem explicar a ausência do valor incremental de NT-proBNP. Serão apontadas três possibilidades, que compreendem as propriedades genéricas dos preditores e as especificidades do contexto clínico em questão. Primeiro, modelos probabilísticos são criados com variáveis que contribuem simultaneamente para a previsão de risco, cada uma com um peso preditivo proporcional à sua força de associação independente. A melhora de um único preditor (detecção de disfunção ventricular) entre muitos pode não representar uma mudança relevante. No presente caso, não foi proposta a incorporação de um marcador relacionado a um novo fenômeno, mas apenas a substituição da avaliação do fenômeno da insuficiência cardíaca por um marcador teoricamente melhor. Em segundo lugar, a capacidade preditiva do NT-proBNP reside teoricamente em sua característica contínua (variável numérica) e em sua capacidade de identificar a disfunção ventricular subclínica. É possível que o valor prognóstico da insuficiência cardíaca não



**Figura 2** – Comparação das curvas ROC entre o GRACE original (0,82; IC95% = 0,68–0,97) e o GRACE-BNP logístico (0,83; IC95% = 0,69–0,97) e categórico (0,82; IC95% = 0,68–0,96) mostra estatística C semelhante entre as três pontuações.

**Tabela 3** – Análise da reclassificação líquida pelo escore numérico GRACE-BNP em relação ao escore GRACE na definição de alto risco

	N	Reclassificação para alto risco	Reclassificação para baixo risco	NRI	Valor de p
Desfecho	17	3	0	+0,18%	
Sem desfecho	335	9	0	-0,02%	
Total	352	12	0	-0,15%	0,14

esteja nos níveis iniciais, limitando-se a graus mais avançados e clinicamente manifestados. Por fim, a precisão prognóstica do escore GRACE tradicional já é satisfatória, representada pela estatística C acima de 0,8, dificultando a melhoria de um marcador que funcione com boa capacidade preditiva.

Alguns estudos anteriores testaram o valor prognóstico dos peptídeos natriuréticos cerebrais na SCA. Embora exista um desacordo entre os estudos, uma análise cuidadosa dos resultados mostra que todos apontam para a mesma direção. Três estudos têm conclusões positivas em relação ao valor prognóstico desse tipo de marcador; entretanto, esses estudos avaliaram o valor preditivo independente, mas não testaram o valor incremental (discriminação ou reclassificação).<sup>18-22</sup> Nesse contexto, nossos resultados não são discordantes. No entanto, nossa conclusão negativa reside em uma análise mais abrangente que não foi feita anteriormente. Em concordância, os dois estudos que avaliaram o valor incremental de modelos multivariados apresentaram a mesma conclusão que a nossa.<sup>7,8</sup>

O presente trabalho apresenta dois aspectos originais: foi o primeiro estudo a agregar a análise de reclassificação proposta por Pencina e o único a ajustar o escore GRACE após a remoção de Killip, evitando uma eventual colinearidade entre Killip e NT-proBNP, que poderia induzir erro do tipo II. Essas abordagens trazem mais veracidade ao nosso resultado negativo.

As limitações metodológicas devem ser reconhecidas aqui, podendo ter promovido um resultado falso negativo. Primeiramente, sabe-se que, idealmente, um marcador de risco deve ser testado em um ambiente em que a equipe de atendimento não esteja ciente de seu resultado. Como esse marcador já está disponível em nossa prática clínica, a equipe tomou conhecimento do resultado do NT-proBNP, predispondo ao viés de desempenho, o que poderia melhorar o prognóstico de pacientes com alto NT-proBNP. Em segundo lugar, embora este estudo possuísse o tamanho planejado da amostra, faltava poder adicional para análises exploratórias. Por exemplo, não foi possível testar o valor incremental

do melhor ponto de corte do NT-proBNP. Para isso, seria necessária uma amostra para identificar o melhor ponto de corte e outra para testar seu valor incremental. No entanto, dado o tamanho da amostra, optamos por não dividi-la.

O valor de um resultado negativo deve ser contextualizado. Frequentemente, uma avaliação inadequada dos marcadores modifica o raciocínio clínico sem base probabilística. Ou seja, depois de estimar o risco com base no escore GRACE, nossa avaliação se tornaria menos precisa se aumentássemos mentalmente o risco depois de observar um alto valor de NT-proBNP. Seria uma reclassificação imprópria. Portanto, deve-se considerar que o escore GRACE tem melhor precisão que o NT-proBNP, o que não deve modificar a mensagem do primeiro. Por outro lado, a ausência de valor prognóstico não deve descredibilizar o valor do BNP no diagnóstico dos sintomas de dispneia durante a hospitalização ou no monitoramento do *status* volêmico dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca aguda.

## Conclusão

Apesar de associar-se ao risco em uma abordagem univariada, não foi comprovado que o uso do NT-proBNP como medida da disfunção ventricular esquerda aumente o valor prognóstico intra-hospitalar do escore GRACE na SCA.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Correia L; Obtenção de dados: Souza TMB, Cerqueira Jr.

## Referências

- Hall C. Nt-probnp: the mechanism behind the marker. *J Card Fail.* 2005;11(5 suppl):S81-3.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The n-terminal pro-bnp investigation of dyspnea in the emergency department (pride) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
- 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.
- 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):457-4.
- Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-st elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):731-9.
- Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The grace score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and b-type natriuretic peptide. *Heart.* 2011;97(18):1479-83.
- AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM; Análise e interpretação dos dados: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS; Análise estatística: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM, Correia L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza TMB, Cerqueira Jr. AMS, Suerdieck JG, Sá NC, Sodré GS, Correia VCA, Lacerda YF, Fonseca LL, Noya-Rabelo MM, Correia L.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Monte Tabor sob o número de protocolo 36/11. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

14. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
15. Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS, Benjamin EJ, Massaro JM, D'Agostino RB, et al. Assessing the incremental predictive performance of novel biomarkers over standard predictors. *Stat Med*. 2014;33(15):2577-84.
16. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
17. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
18. Almeida R, Mariano L, Gavina C, Pinho T, Vasconcelos M, Ferreira A, et al. The value of nt-probnp in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):71-5.
19. Bassan F, Bassan R, Esportatte R, Santos B, Tura B. Very long-term prognostic role of admission bnp in non-st segment elevation acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(3):218-25.
20. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128-34.
21. Ranjith N, Pegoraro RJ, Naidoo DP, Esterhuizen TM. Prognostic value of n-terminal-pro-brain natriuretic peptide measurements in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(2):60-6.
22. Vieira C, Nabais S, Ramos V, Braga C, Gaspar A, Azevedo P, et al. Multimarker approach with cystatin c, n-terminal pro-brain natriuretic peptide, c-reactive protein and red blood cell distribution width in risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(3):127-36.



## O Escore de Risco GRACE é o Santo Graal na Estratificação de Risco ou Podemos Melhorá-lo ainda mais com Biomarcadores Adicionais?

*Is Grace Risk Score the Holy Grail in Risk Stratification or Can We Improve it Even Further with Additional Biomarkers?*

Ana Teresa Timóteo

Serviço de Cardiologia - Hospital Santa Marta - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico do NT-proBNP versus Classificação de Killip em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP) tem sido reconhecido como um marcador muito útil para a detecção de disfunção ventricular esquerda aguda e crônica, ambas sistólica e diastólica, que pode estar presente no contexto de isquemia miocárdica súbita e prolongada.<sup>1,2</sup> Estes são os primeiros passos da cascata isquêmica, levando à necrose celular. Por esse motivo, os peptídeos natriuréticos geralmente estão elevados no contexto de síndromes coronárias agudas.<sup>2</sup>

A isquemia miocárdica, mesmo na ausência de disfunção ventricular esquerda, aumenta a expressão do gene do BNP cardíaco, aumentando as concentrações plasmáticas de NT-proBNP.<sup>3,4</sup> A cinética do BNP geralmente atinge o pico após 16 horas do início dos sintomas no infarto do miocárdio, com supradesnivelamento do segmento ST e um segundo pico é geralmente observado no quinto dia.<sup>5</sup> Podemos especular que o primeiro pico possa estar associado à isquemia e o segundo pico à disfunção ventricular esquerda associada à necrose celular e remodelação precoce.

A porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) é o produto amino-terminal após a clivagem do peptídeo precursor do BNP. Possui meia-vida mais longa, permitindo maior acúmulo e sensibilidade na detecção de alterações estruturais e funcionais sutis.<sup>5,6</sup> O NT-proBNP foi extensivamente estudado nas últimas duas décadas, principalmente nos anos 2000, e os resultados mostraram consistentemente que medidas iniciais fornecem informações importantes e independentes para estratificação de risco em todo o espectro de síndromes coronarianas agudas.<sup>7-10</sup> A precisão prognóstica das medidas iniciais de NT-proBNP é ainda melhor quando comparada às medidas iniciais de troponina cardíaca, refletindo o insulto isquêmico em vez da necrose celular.<sup>9</sup>

O escore de risco GRACE é atualmente o escore de estratificação de risco mais amplamente recomendado no

contexto de síndromes coronárias agudas.<sup>11,12</sup> Ele incorpora marcadores clínicos, de eletrocardiograma e bioquímicos e é altamente preditivo de mortalidade em curto e médio prazo. Para a mortalidade intra-hospitalar, geralmente são obtidos valores de Área Sob a Curva (AUC, do inglês *Area Under the Curve*) > 0,85.<sup>7</sup> Entretanto, estudos anteriores não demonstraram nenhum benefício adicional com a inclusão de peptídeos natriuréticos nesta ferramenta de estratificação de risco.<sup>7</sup>

O artigo de Souza et al.,<sup>13</sup> estudou o valor preditivo independente do NT-pro-BNP comparado à classe Killip-Kimball em pacientes com todo o espectro de síndromes coronárias agudas e o valor incremental potencial quando incluídos no escore de risco GRACE em substituição à classe Killip.<sup>13</sup> Eles estudaram 352 pacientes com uma média de idade de 63 anos, 60% do sexo masculino, 26% com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e mortalidade cardiovascular hospitalar de 4,8%. O NT-pro-BNP foi medido na hospitalização, em uma mediana de 15,5 horas após o início dos sintomas e 29% apresentaram níveis aumentados. O NT-pro-BNP mostrou uma precisão preditiva moderada com uma AUC de 0,78, melhor do que a classe Killip. No entanto, não foi superior em comparação ao escore de risco GRACE tradicional (AUC 0,82) ou quando incluído no escore GRACE (AUC 0,83). Também não houve benefício em termos de análise de reclassificação.

Os resultados apresentados estão alinhados com estudos anteriores, confirmando, em uma coorte contemporânea de pacientes, o valor prognóstico independente na hospitalização de NT-proBNP nas síndromes coronárias agudas e os resultados da AUC também foram semelhantes. A principal originalidade do presente trabalho é o uso desse biomarcador não como um complemento, mas em substituição à classe Killip, um dos marcadores clínicos do escore de risco GRACE, justificado pela colinearidade esperada entre a classe Killip e o NT-proBNP. Entretanto, mesmo com essa abordagem, o NT-proBNP não melhorou a precisão prognóstica do escore de risco GRACE. Acredito que a principal explicação é que o escore de risco GRACE é um escore tão potente, com uma AUC geralmente relatada como >0,85, incluindo variáveis prognósticas já muito importantes, que é muito difícil melhorar ainda mais essa precisão prognóstica. Vários outros marcadores foram testados por outros autores e resultados semelhantes foram obtidos, sem nenhuma melhora significativa. Os resultados poderiam ser diferentes no seguimento em longo prazo? Essa é uma pergunta importante que pode ser respondida em estudos subsequentes.

### Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Insuficiência Cardíaca; Peptídeo Natriurético; Fator Natriurético Atrial; Mortalidade; Disfunção Ventricular Esquerda; Biomarcadores; Encéfalo.

**Correspondência:** Ana Teresa Timóteo •

Hospital Santa Marta - Cardiology Department - Rua Santa Marta, 1110.

Lisboa – Portugal

E-mail: ana\_timoteo@yahoo.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200171>

Há também algumas limitações adicionais no presente estudo. A inclusão foi realizada por seis anos, mas apenas 352 pacientes foram incluídos. Embora a amostra seja adequada em relação ao tamanho da amostra do estudo apresentado, ela sugere que a inclusão não foi consecutiva e vários pacientes não foram considerados. Essa é uma fonte potencial de viés. Outro fato importante é que nenhum dado é apresentado sobre características basais importantes. Por essa razão, não podemos avaliar se a amostra realmente representa as características usuais do paciente nas coortes de síndromes coronárias agudas. Também não sabemos quais foram os ajustes feitos na análise multivariada. Ou seja, se todas as variáveis com

possível impacto no prognóstico e nos níveis de NT-proBNP foram consideradas no ajuste multivariado. A definição de “insuficiência cardíaca” utilizada pelos autores também não está claramente explicada.

Em conclusão, o presente estudo mostra que em uma coorte contemporânea de pacientes com todo o espectro de síndromes coronarianas agudas, embora o NT-proBNP tenha um valor prognóstico moderado independente para a mortalidade cardiovascular hospitalar, ele não melhora a precisão prognóstica da estratificação de risco do escore de risco GRACE. Mas precisamos aprimorá-lo e adicionar complexidade substancial ao seu uso? Não acredito que seja esse o caso.

## Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
2. Poole-Wilson PA. Who are the enemies? Lack of oxygen. *Eur Heart J Suppl*. 2002;4(Suppl G):G15-9.
3. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin 2 and diastolic fiber length. *Circulation*. 2000;102(25):3074-9.
4. Goetz JP, Christofferson C, Perko M, Arendrup H, Rehfeldt JF, Kastrup J, et al. Increase cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003;17(9):1105-7.
5. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.
6. Kwan G, Isaksson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1186-92.
7. Timóteo AT, Toste A, Ramos R, Miranda F, Ferreira ML, Oliveira JA, et al. Does admission NT-proBNP increase the prognostic accuracy of GRACE risk score in the prediction of short-term mortality after acute coronary syndromes? *Acute Card Care*. 2009;11(4):236-42.
8. Taiwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1514-21.
9. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal-pro brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128-34.
10. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1264-72.
11. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality with global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
13. Souza TMB, Cerqueira Jr AMS, Suerdieck JC, Sá NC, Sodré GS, Correia VCA, et al. Prognostic Value of NT-proBNP versus Killip Classification in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):666-672.



## Relação entre o Tecido Adiposo Epicárdico e Resistência à Insulina em Crianças Obesa

*The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Children*

Hatice Güneş,<sup>1</sup> Hakan Güneş,<sup>2</sup> Fatih Temiz<sup>3</sup>

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,<sup>1</sup> Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,<sup>2</sup> Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism,<sup>3</sup> Kahramanmaraş – Turquia

### Resumo

**Fundamentos:** A resistência à insulina (RI) é um distúrbio importante em crianças obesas, pois está intimamente relacionado a doenças cardiovasculares. O tecido adiposo epicárdico (TAE) desempenha um papel no desenvolvimento da RI devido a moléculas bioativas secretadas, sendo que o processo inflamatório dessas moléculas pode causar atraso eletromecânico atrial (AEA).

**Objetivo:** O objetivo do nosso estudo foi determinar a relação entre o TAE e o AEA com a RI em crianças obesas.

**Métodos:** O estudo incluiu 94 pacientes obesos. A IR foi calculada usando o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) e definida como HOMA-IR maior que o percentil 90 em uma curva de percentil específica para idade e sexo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua RI. Todos os pacientes foram submetidos a exames ecocardiográficos. A significância estatística foi estabelecida como valor de  $< 0,05$  bicaudal.

**Resultados:** A TAE encontrava-se significativamente maior no grupo RI ( $p < 0,001$ ). O valor de corte ideal para que o TAE previsse a RI foi  $> 3,85$  mm, com especificidade de 92,5% e sensibilidade de 68,5% ( $p = 0,002$ ). No modelo de regressão logística multivariada, o TAE (OR = 1.256, IC de 95%: 1.016–1.53,  $p = 0.035$ ) esteve associado à RI após o ajuste para as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada. O AEA inter e intra-atrinal mostrou-se significativamente prolongado no grupo RI em comparação com o grupo sem RI ( $p < 0,010$ ;  $p = 0,032$ , respectivamente).

**Conclusão:** No nosso estudo, revelamos que o TAE esteve positivamente correlacionada com a RI e foi preditor independente de RI. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):675-682)

**Palavras-chave:** Pericárdio; Tecido Adiposo; Obesidade; Criança; Resistência à Insulina, Ecocardiografia/métodos.

### Abstract

**Background:** Insulin resistance (IR) is an important disorder in obese children because it is closely related to cardiovascular diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) plays a role in the development of IR due to secreted bioactive molecules, and the inflammatory process of these molecules may cause atrial electromechanical delay (EMD).

**Objective:** The objective of our study was to determine the relationship between EAT and EMD with IR in obese children.

**Methods:** Ninety-four obese patients were included in the study. IR was calculated using the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and defined as HOMA-IR greater than the 90<sup>th</sup> percentile in an age- and sex-specific percentile curve. Patients were divided into two groups according to their IR. All patients underwent echocardiographic examinations. Statistical significance was set to a two-sided  $p$ -value  $< 0.05$ .

**Results:** EAT was significantly higher in the IR group ( $p < 0.001$ ). The optimal cut-off value for EAT to predict IR was found to be  $> 3.85$  mm, with 92.5% specificity and 68.5% sensitivity ( $p = 0.002$ ). In the multivariate logistic regression model, EAT (OR = 1.256, 95% CI: 1.016–1.53,  $p = 0.035$ ) was also associated with IR after adjustment for variables found to be statistically significant in univariate analysis. Inter- and intra-atrial EMD was significantly prolonged in the IR group compared to the group without IR ( $p < 0.010$ ;  $p = 0.032$  respectively).

**Conclusion:** In our study, we revealed that EAT was positively correlated with IR and was an independent predictor of IR. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):675-682)

**Keywords:** Pericardium; Adipose Tissue; Obesity; Child; Insulin Resistance; Echocardiography/methods.

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

Correspondência: Hakan Gunes •

Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Avşar Mah, Batı Çevreyolu Blv 251/A. CEP: 46000, Kahramanmaraş – Turquia

E-mail: drhakangunes83@hotmail.com

Artigo recebido em 26/03/2019, revisado em 12/06/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190197>

## Introdução

A obesidade é um grande problema de saúde em todo o mundo devido à sua crescente prevalência e desenvolvimento precoce na vida da população.<sup>1-3</sup> O número de pessoas com sobrepeso tende a aumentar progressivamente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e a proporção de pessoas obesas é de cerca de um terço da população de adolescentes.<sup>4-6</sup> Como resultado, as complicações da obesidade, como a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 (DM), distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios e problemas psicossociais tendem a aumentar.<sup>7,8</sup>

A obesidade está tipicamente associada à resistência à insulina (RI) e distúrbios do metabolismo da glicose. O tecido adiposo armazenado nos tecidos subcutâneo e visceral desempenha um papel importante no desenvolvimento da RI pelas proteínas ativas que secreta.<sup>9</sup> A distribuição desse tecido adiposo é igualmente importante, com o acúmulo de gordura intra-abdominal intimamente ligado à IR.<sup>10</sup> Além disso, já se sabe que o tecido adiposo subcutâneo está correlacionado à RI, com a DM estando ou não presente.<sup>11,12</sup> Estudos recentes demonstraram que depósitos de gordura visceral extra-abdominal, como tecido adiposo mediastinal e tecido adiposo epicárdico (TAE), também estão relacionados à RI.<sup>9,13,14</sup> A associação entre resistência à insulina dependente da obesidade e TAE não foi totalmente explicada.

A obesidade infantil é um importante fator de risco para fibrilação atrial, enquanto a remodelação estrutural é muito importante.<sup>15</sup> Em muitos estudos, essa estreita relação foi investigada com o atraso eletromecânico atrial (AEA), sendo um dos marcadores ecocardiográficos, definido como o atraso temporal entre o início da atividade elétrica detectada e a realização da força no miocárdio. O AEA é um indicador de heterogeneidade da condução atrial e também pode ser obtido facilmente por imagem com Doppler tecidual (TDI).<sup>16</sup> Além disso, demonstrou-se que o AEA é prolongado em doenças associadas à resistência à insulina.<sup>17,18</sup> No entanto, a relação entre atraso eletromecânico e resistência à insulina em pacientes obesos não foi estudada.

O objetivo do nosso estudo foi determinar a relação entre TAE e resistência à insulina. Além disso, investigou-se a relação entre a resistência à insulina e o atraso eletromecânico.

## Métodos

### População de estudo

Para este estudo prospectivo e transversal, foram incluídos 94 pacientes obesos com idades entre 8 e 18 anos, admitidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Kahramanmaraş Sütçüimam entre agosto de 2018 e fevereiro de 2019. A equipe de enfermagem do ambulatório realizou todas as medidas antropométricas, como peso e altura, com os pacientes vestindo apenas roupas íntimas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura ao quadrado em metros. A obesidade foi definida como IMC maior que o percentil 95 em uma curva de percentil específica para idade e sexo. Valores acima do percentil 99 foram definidos como obesidade mórbida.<sup>19</sup>

A resistência à insulina de todos os pacientes foi calculada e categorizada com base na resistência à insulina. A resistência à insulina foi calculada usando o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) (glicose plasmática em jejum (mmol/L) × insulina plasmática em jejum (mU/L)/22,5) e definida como HOMA-IR maior que o percentil 90 em curva percentil específica para idade e sexo.<sup>20</sup>

Pacientes com DM, Síndrome de Cushing, resistência à insulina conhecida; os que usam medicamentos para resistência à insulina; os que apresentam hipoglicemia; com distúrbios metabólicos cardiovasculares e hepáticos conhecidos; e aqueles com janelas acústicas ruins para ecocardiografia foram excluídos. Os dados demográficos e laboratoriais dos pacientes foram registrados. Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica padrão, incluindo Doppler tecidual e exames ecocardiográficos realizados por um cardiologista especializado. O mesmo cardiologista avaliou os resultados de ETT pré-alta de 20 pacientes selecionados aleatoriamente para avaliar a reprodutibilidade da espessura do TAE e dos parâmetros do Doppler tecidual para o atraso eletromecânico atrial. Utilizando o método de Bland-Altman, a diferença média em termos de intraobservação foi de 3,8% (0,23 ± 0,54%), indicando boa reprodutibilidade.

### Ecocardiograma

Os exames ecocardiográficos transtorácicos foram realizados por ecocardiografistas especializados, cegos às informações clínicas dos pacientes, com o sistema de ultrassonografia cardíaca Vivid 7® (GE VingMed Ultrasound AS; Horten, Noruega) usando sondas de 2,5 a 5 MHz. As imagens ecocardiográficas foram realizadas nas posições lateral e supina esquerda. Os exames ecocardiográficos Doppler 2D, modo M, pulsado e fluxo colorido foram feitos em todos os pacientes. Eixos paraesternais longos e curtos, janelas apicais e subcostais foram utilizadas para obter traçados Doppler e imagens bidimensionais. Foram quantificados os diâmetros atriais esquerdo e direito, os diâmetros sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo, bem como as espessuras das paredes posterior e septal do ventrículo esquerdo na diástole. Os volumes do átrio esquerdo foram quantificados com a fração de ejeção (FE) do VE pelo método disco com a regra de Simpson. A função diastólica VE foi quantificada pelas velocidades do fluxo transmitral, ou seja, E de pico (diastólica inicial), A de pico (diastólica final), razão E/A, bem como o tempo de desaceleração da onda E (TD) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

A avaliação ecocardiográfica e a quantificação da gordura epicárdica foram realizadas através da identificação do espaço livre de eco entre o revestimento externo do miocárdio e a camada visceral do pericárdio. Sua mensuração foi realizada perpendicularmente à parede livre do ventrículo direito na janela paraesternal do eixo longo. O nível da medida foi no ventrículo médio e o tempo foi ajustado para a diástole final, com uma média de três ciclos cardíacos. Para alinhar o feixe de ultrassom perpendicularmente à parede livre do ventrículo direito, o anel aórtico foi aceito como marco anatômico.<sup>21</sup>

### Ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT)

O volume da amostra com Doppler pulsado foi colocado no nível do anel mitral lateral do VE, anel mitral septal e anel tricúspide do VD, a partir da vista no corte apical de quatro câmaras. O intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início da onda diastólica tardia (Am), chamada PA, foi obtido a partir do anel mitral lateral (PA lateral), anel mitral septal (PA septal) e anel tricúspide do VD (PA tricúspide). A diferença entre a PA septal e a PA tricúspide (PA septal - PA tricúspide) foi identificada como o atraso eletromecânico intra-atrial, enquanto a diferença entre a PA lateral e a PA tricúspide (PA lateral - PA tricúspide) foi identificada como atraso eletromecânico inter-atrial.<sup>16</sup>

### Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A significância estatística foi estabelecida como valor de  $< 0,05$  bicaudal. As variáveis categóricas foram expressas por número e percentuais, e as contínuas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartílicos (IIQ), conforme sua normalidade de distribuição. A suposição de normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. O teste t da amostra independente e o teste U de Mann-Whitney foram usados para comparar os dados entre os grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para comparação das variáveis categóricas. As análises de correlação foram realizadas usando o teste de correlação de Pearson no caso de variáveis normalmente distribuídas e o teste de correlação de Spearman para variáveis não-normalmente distribuídas. Determinou-se o ponto de corte ideal para que o TAE previsse a RI usando a análise da curva característica operador-receptor (ROC) MedCalc (v12.7.8). A análise foi feita determinando-se a área sob a curva (AUC) com intervalo de confiança de 95%. O melhor valor de corte para o TAE foi determinado pelo cálculo da maior soma de sensibilidade e especificidade-1. As variáveis RI e outras variáveis disponíveis foram analisadas quanto à correlação pela análise univariada. Variáveis com correlação significativa na análise univariada foram inseridas no modelo de regressão logística multivariada com o método *backward stepwise*, juntamente com outros fatores de confusão em potencial para determinar preditores independentes de RI.

### Resultados

Os pacientes inscritos foram agrupados em dois grupos com base na presença de resistência à insulina. Quarenta pacientes apresentaram resistência à insulina e 54 pacientes não apresentaram resistência. Ambos os grupos tiveram distribuição semelhante por idade e sexo. ( $p = 0,102$ ,  $p = 0,069$ , respectivamente). Entre as medidas antropométricas, peso, altura e IMC mostraram-se significativamente maiores em pacientes com resistência à insulina. Além disso, as medidas de pressão arterial diastólica e sistólica estiveram significativamente maiores no grupo com RI. Uma comparação dos parâmetros laboratoriais revelou que o grupo com RI apresentava níveis séricos de insulina e glicose significativamente mais elevados ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ , respectivamente). Os demais

parâmetros laboratoriais foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). Entre as medidas ecocardiográficas padrão, a espessura do TAE estava significativamente elevada no grupo com RI ( $p = 0,004$ ). Outros parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais padrão foram semelhantes entre os dois grupos. A Tabela 2 apresenta atrasos eletromecânicos atriais registrados a partir de diferentes segmentos anulares. A PA lateral e septal esteve significativamente mais elevada no grupo com RI ( $62,2 \pm 8,3$  vs.  $56,6 \pm 8,4$ ,  $p = 0,002$ ;  $46,1 \pm 6,1$  vs.  $42,7 \pm 5,9$ ,  $p = 0,019$ , respectivamente). A PA tricúspide mostrou-se semelhante entre os grupos. AEA inter e intra-atrial encontrava-se significativamente prolongado no grupo com RI em comparação com o grupo sem resistência à insulina ( $23 (18-30)$  vs.  $19,5(15-23,5)$ ,  $p < 0,010$ ;  $9,5 (6,2-10,0)$  vs.  $6 (4-9,2)$ ,  $p = 0,032$  respectivamente).

Tabela 3 apresenta os parâmetros ecocardiográficos que apresentaram correlações com o HOMA-IR. A espessura do TAE, AEA inter e intra-atrial, PA lateral e septal estiveram positivamente com o correlacionados HOMA-IR.

O melhor valor de corte para o TAE para a predição de resistência à insulina foi  $> 3,85$  mm, com especificidade de 92,5% e sensibilidade de 68,5% (AUC = 0,672; IC 95%, 0,563-0,781;  $p = 0,002$  (Figura 1).

No modelo de regressão logística multivariada, usando o método *backward stepwise*, espessura do TAE (OR = 1,256, IC 95%: 1,26-4,82,  $p = 0,035$ ) e PAS (OR = 1.039, IC 95%: 1,007-1.072,  $p = 0,015$ ) continuaram sendo preditores significativos de RI após o ajuste para as variáveis de confusão, consideradas estatisticamente significativas na análise univariada (Tabela 4).

### Discussão

O presente estudo investigou a relação entre tecido adiposo epicárdico e resistência à insulina em crianças obesas. Demonstrou-se que o tecido adiposo epicárdico está positivamente correlacionado à RI, sendo preditor independente da RI.

A RI denota uma condição de insensibilidade relativa dos tecidos periféricos (por exemplo: músculo, fígado e tecido adiposo) aos efeitos do hormônio. A RI desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão de fatores de risco cardiometabólicos que, em associação à obesidade, devido aos efeitos lipolíticos dos adipócitos, levam a grandes quantidades de ácidos graxos livres e a alterações na secreção de adipocinas, ambas envolvidas na modulação de sensibilidade à insulina.<sup>20-22</sup> Embora a prevalência de RI seja variável entre os obesos, Gabato et al. encontraram o índice de 29,1% em seu estudo.<sup>23</sup> Em diversos outros estudos, esse índice mostrou-se superior a 50%.<sup>24-27</sup> Em nosso estudo, a taxa de RI foi de 43%. O motivo dessa diferenciação pode ser explicado pelo uso do valor constante do HOMA-IR em outros estudos, mas, em nosso estudo, usamos os valores percentuais do HOMA-IR de acordo com a idade e o sexo.

O HOMA-IR é uma estimativa aproximada da RI, com base na relação entre glicemia de jejum e níveis de insulina, com valores mais elevados de HOMA-IR representando uma RI mais severa.<sup>10</sup> Valores mais elevados de RI e HOMA-IR aumentam o risco cardiometabólico. Não há evidências de associação entre

Tabela 1 – Características basais do grupo de estudo

	Pacientes obesos com resistência à insulina (n = 40)	Pacientes obesos sem resistência à insulina (n = 54)	p
Idade, mediana (IIQ), anos	13 (11–16)	12 (9–15)	0,102
Altura, mediana [IIQ], m	1,65 (1,55–1,70)	1,60 (1,43–1,65)	0,009
Peso, média ± DP, kg	83,47 ± 21,22	64,13 ± 18,24	< 0,001
IMC, mediana (IIQ)	31,8 (28,1–36,9)	29,7 (25–32,3)	0,019
Sexo feminino/masculino (n)	20/20	37/17	0,069
PAS, mediana (IIQ), mmHg	110 (100–130)	100 (80–130)	0,003
PAD, mediana (IIQ), mmHg	80 (70–90)	70 (60–80)	0,016
Frequência cardíaca, média ± DP, batimentos/min	72 ± 6	72,7	0,945
<b>Exames laboratoriais</b>			
Glicemia, média ± DP, mg/dL	92 ± 8	87 ± 6	0,002
Insulina, mediana (IIQ), µIU/L	32,5 (24,6–42,7)	13,6 (10,4–16,8)	< 0,001
HbA1c, mediana (IIQ), %	5,5 (5,2–5,6)	5,4 (5,1–5,6)	0,590
Ureia, média ± DP, mg/dL	9,9 ± 3,2	9,5 ± 1,9	0,606
ALT, mediana (IIQ), U/L	25 (16–34)	22 (17–28)	0,167
AST, média ± DP, U/L	24,9 ± 8,7	25,3 ± 7,5	0,807
Proteína total, mediana (IIQ), g/dL	7,6 (7,3–7,9)	7,6 (7,2–8,0)	0,672
Albumina, média ± DP,	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4	0,577
Triglicérides, mediana (IIQ), mg/dL	131 (112–155)	118 (90–154)	0,289
Colesterol total, média±DP, mg/dL	171,2 ± 32,3	160,6 ± 21,5	0,079
HDL colesterol, média±DP, mg/dL	41,8 ± 9,0	41,0 ± 8,7	0,686
Colesterol LDL, mediana (IIQ), mg/dL	89,5 (73,2–113,7)	86,5 (73–104,5)	0,491
TSH, mediana (IIQ), mIU/L	2,55 (1,15–3,16)	2,79 (2,06–3,87)	0,061
T4, mediana (IIQ), ng/dL	1,21 (1,13–1,33)	1,17 (1,06–1,30)	0,172
Cortisol, média ± DP, µg/Dl	10,4 ± 6,4	10,0 ± 4,8	0,760
Glóbulos brancos, mediana (IIQ), x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	8330 (7232–10150)	8385 (7365–9900)	0,921
Hemoglobina, média ± DP, g/dL	13,8 ± 0,9	13,5 ± 1,0	0,171
Contagem de plaquetas, média ± DP, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	333 ± 77	340 ± 72	0,595
LDGV, mediana (IIQ), %	13,6 (13,1–14,2)	13,4 (12,8–14,0)	0,147
<b>Parâmetros ecocardiográficos</b>			
FE, mediana (IIQ), %	70 (70–72)	72 (70–72)	0,667
DDVE, média ± DP, mm	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,4	0,059
DSVE, média ± DP, mm	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,5	0,329
Diâmetro do AE, mediana (IIQ), cm	3,0 (3,0–3,4)	3,1 (3,0–3,3)	0,792
Diâmetro AD, média ± DP, mm	3,3 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,165
Espessura do VD, mediana (IIQ), cm	0,50 (0,42–0,60)	0,50 (0,40–0,55)	0,121
Diâmetro do VD, mediana (IIQ), mm	2,7 (2,4–3,0)	2,5 (2,2–2,8)	0,176
Espessura da parede posterior, mediana (IIQ), mm	0,80 (0,70–0,90)	0,70 (0,70–0,80)	0,111
Espessura septal, mediana (IIQ), mm	0,80 (0,70–0,90)	0,70 (0,70–0,90)	0,664
Tecido adiposo epicárdico, mediana (IIQ), mm	7,15 (5,5–8,8)	5,5 (3,3–7,7)	0,004

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina A1c; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TSH: hormônio estimulante da tireoide; LDGV: largura de distribuição de glóbulos vermelhos; FE: fração de ejeção; DDVE: dimensão diastólica ventricular esquerda; DSVE: dimensão sistólica ventricular esquerda; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP), número e porcentagem, ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). p < 0,05 foi considerado estatisticamente significante.

**Tabela 2 – Comparação dos Parâmetros de Atraso Eletromecânico Atrial Medidos por Doppler Tecidual**

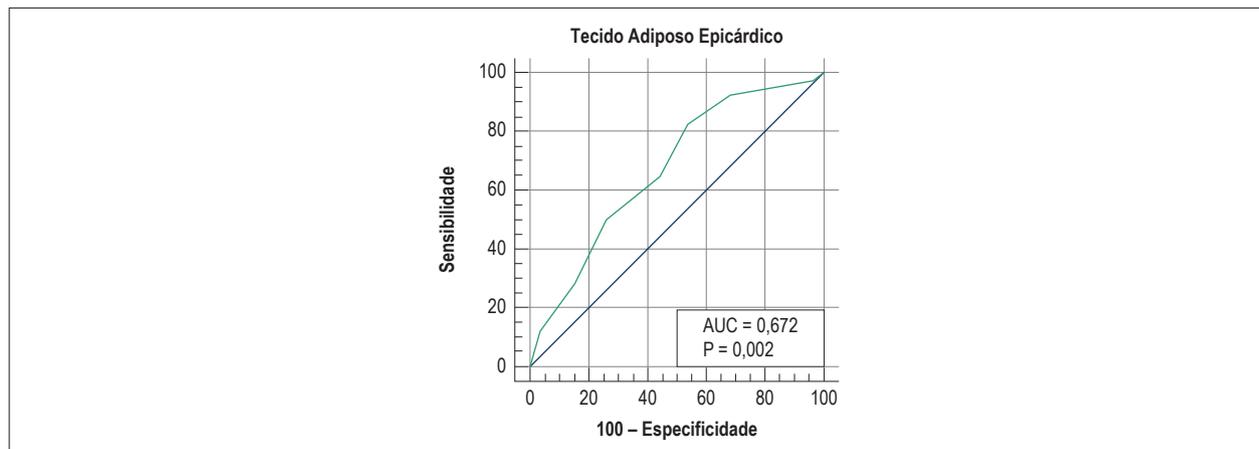
	Pacientes obesos com resistência à insulina (n = 40)	Pacientes obesos sem resistência à insulina (n = 54)	p
PA Lateral, média ± DP, ms	62,2 ± 8,3	56,6 ± 8,4	0,002
PA septal, média ± DP, ms	46,1 ± 6,1	42,7 ± 5,9	0,019
PA tricúspide, média ± DP, ms	38,0 ± 5,8	36,1 ± 4,7	0,088
AEA interatrial, mediana (IIQ), ms	23 (18–30)	19,5 (15–23,5)	0,010
AEA intra-atrial, mediana (IIQ), ms	9,5 (6,2–10,0)	6 (4–9,2)	0,032

PA: intervalo de tempo desde o início da onda P no ECG de superfície até o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; AEA: atraso eletromecânico; IIQ: intervalos interquartis.

**Tabela 3 – Parâmetros ecocardiográficos que se correlacionam com o HOMA-IR**

Variáveis que se correlacionam com o HOMA-IR	R	P
Tecido adiposo epicárdico	0,422	< 0,001
AEA interatrial	0,360	< 0,001
AEA intra-atrial	0,345	0,001
PA Lateral	0,451	< 0,001
PA Septal	0,305	0,001

HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; PA: intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; AEA: atraso eletromecânico.



**Figura 1 – Curva característica operador-receptor (ROC) do TAE para prever a resistência à insulina.**

medidas de RI e FA incidente.<sup>28</sup> Muitos estudos mostraram que a RI está intimamente relacionada às funções atriais.<sup>29,30</sup> Em nosso estudo, observou-se que os valores de HOMA-IR se correlacionaram positivamente com os parâmetros do Doppler tecidual atrial, indicando função atrial em crianças obesas e elevação da condução atrial tecidual no grupo com RI.

A obesidade causa prolongamento do tempo de condução eletromecânica por diversos mecanismos, como inflamação adiposa na parede atrial, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, aumento do processo inflamatório, desregulação da adipocinina e ativação de vias de sinalização pró-fibrótica. Demonstrou-se que o prolongamento da

condução eletromecânica é propenso a fibrilação atrial.<sup>31</sup> A RI, frequentemente associada à obesidade, afeta as funções atriais devido à inflamação subclínica existente. Em nosso estudo, tanto o tempo de condução intra-atrial quanto o tempo de condução interatrial estiveram maiores em crianças obesas com resistência à insulina, de acordo com a literatura, em comparação com o grupo sem RI. Isso pode ser explicado pelo processo inflamatório associado à resistência à insulina e pelo atraso na transmissão desse processo inflamatório no tecido atrial. À luz dessas informações, pode-se dizer que crianças obesas com resistência à insulina podem ser mais propensas a fibrilação atrial.

Tabela 4 – Análise univariada e multivariada de predição da resistência à insulina

	Análise univariada						Análise multivariada					
	B	EP	Wald	P	OR	IC 95%	B	E.P.	Wald	P	OR	IC 95%
Tecido adiposo epicárdico	0,275	0,098	7,886	0,005	1,317	1,087–1,596	0,228	0,108	4,423	0,035	1,256	1,016–1,553
Pressão arterial sistólica	0,044	0,015	8,384	0,004	1,045	1,014–1,077	0,038	0,016	5,896	0,015	1,039	1,007–1,072
Pressão arterial diastólica	0,049	0,019	6,959	0,008	1,050	1,013–1,089						
PA Lateral	0,078	0,027	8,661	0,003	1,081	1,026–1,139						
PA Septal	0,095	0,038	6,386	0,012	1,100	1,022–1,184						
AEA interatrial	0,066	0,029	5,123	0,024	1,068	1,009–1,130						
AEA intra-atrial	0,149	0,065	5,352	0,021	1,161	1,023–1,318						
Altura	3,845	1,671	5,292	0,021	46,737	1,767–1236,369						
Peso	0,032	0,011	8,804	0,003	1,033	1,011–1,055						

Todas as variáveis da Tabela 1 e da Tabela 2 foram examinadas e somente aquelas com valores significativos de  $p < 0,05$  são mostradas na análise univariada. Análises de regressão logística multivariada incluindo todas as variáveis da análise univariada com o método enter. Valor de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. As variáveis não significativas da análise de regressão logística multivariada não foram indicadas na tabela. B: Coeficientes Beta; IC: Intervalo de confiança; AEA: atraso eletromecânico. OR: odds ratio; PA: intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; E.P.: erro-padrão; Wald: teste Wald.

A gordura epicárdica é um acúmulo visceral de gordura que apresenta a maioria das propriedades fisiopatológicas de outros tecidos adiposos viscerais, como deposição lipídica e liberação de hormônios, citocinas e quimiocinas, causando também inflamação local.<sup>32-35</sup> Demonstrou-se que a distribuição de gordura corporal, particularmente a distribuição de gordura abdominal, está correlacionada com o tecido adiposo epicárdico.<sup>33</sup> Portanto, a relação entre a espessura do tecido adiposo epicárdico obtida na ecocardiografia e diversas condições patológicas, como a síndrome metabólica, doença arterial coronariana, hiperlipidemia, elevação da pressão arterial e RI foram estudados em pacientes obesos adultos e pediátricos. O tecido adiposo epicárdico causa o desenvolvimento e/ou agravamento da RI, aumentando os ácidos graxos livres, TNF, IL1, IL6, causando liberação de resistina e diminuição dos níveis de adiponectina.<sup>36</sup> Diversos estudos examinaram a relação entre o tecido adiposo epicárdico e a RI, demonstrando uma correlação entre tecido adiposo epicárdico e a IMC em adultos obesos.<sup>37-39</sup> Abacı et al.<sup>40</sup> mostraram correlação significativa com o tecido adiposo epicárdico em crianças obesas.<sup>40</sup> De acordo com a literatura disponível, nosso estudo demonstrou uma correlação entre o IMC e o tecido adiposo epicárdico. Ishorbagy et al.<sup>41</sup> relataram tecido adiposo epicárdico maior em pacientes obesos em comparação com controles saudáveis, embora não tenham apresentado predição da síndrome metabólica.<sup>41</sup> Da mesma forma, Abacı et al.<sup>40</sup> sugeriram que o tecido adiposo epicárdico não conseguiu prever a RI em crianças obesas.<sup>40</sup> Por outro lado, descobrimos que o tecido adiposo epicárdico era preditor independente de RI. A causa dessa discrepância é que nosso estudo foi um estudo de caso-controle aninhado que incluiu apenas pacientes em vez de controles saudáveis. Outro motivo importante foi que, em nosso estudo, a RI foi medida utilizando-se percentis determinados de acordo com idade e sexo.

A relação entre pressão arterial e RI foi demonstrada em muitos estudos.<sup>42,43</sup> Em nosso estudo, descobrimos que a pressão arterial sistólica é preditor independente de RI. Isso pode ser devido ao

aumento do tecido adiposo no corpo, que desempenha um papel importante na RI e na inflamação subclínica causada por citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 e TFN- $\alpha$ , secretadas nesse tecido adiposo. A inflamação subclínica pode prejudicar a função endotelial e aumentar a pressão sanguínea, diminuindo a liberação de NO. Outro mecanismo possível é que pode haver ativação simpática do processo inflamatório da obesidade e relacionado à obesidade.<sup>36,44-46</sup>

Nosso estudo teve algumas limitações: sua principal limitação foi o tamanho relativamente pequeno da amostra. O TAE ecocardiográfico é uma medida linear e, portanto, pode não avaliar o volume total de gordura epicárdica que varia em vários locais do miocárdio. Como o TAE é um tecido metabolicamente ativo, citocinas inflamatórias e marcadores inflamatórios podem ser investigados em estudos futuros. A ausência de medição da circunferência abdominal foi outra limitação, impedindo a determinação de uma relação entre a circunferência abdominal e gordura epicárdica.

## Conclusão

Em conclusão, o tecido adiposo epicárdico é um parâmetro barato e de fácil acesso, que pode ser facilmente medido pela ecocardiografia, e usado para identificar a resistência à insulina em crianças. Como o atraso eletromecânico atrial mostrou-se elevado em crianças obesas com resistência à insulina, ele deve ser acompanhado de perto para avaliar a fibrilação atrial.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Güneş H; Obtenção de dados e Análise estatística: Güneş, H, Temiz F; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Güneş H, Güneş, H, Temiz F.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Kahramanmaraş Sütçü İmam University sob o número de protocolo 349/2019. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. World Health Organization. (WHO). "Global and regional trends by UN Regions, 1990–2025; Overweight:1990–2015". Geneva;2016. [Cited in 2018 Jan 10] Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NUTUNREGIONS?>
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child, and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-20.
3. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-64.
4. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.
5. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr*. 2001;138(4):499-504.
6. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TT, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400-9.
7. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48.
8. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712.
9. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
10. Mazur A, Ostański M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis*. 2010;211(2):596-600.
11. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*. 1995;96(1):88-98.
12. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(12):1684-93.
13. Chandalia M, Abate N, Garg A, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationship between generalized and upper body obesity to insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2329-35.
14. Sharma AM. Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension*. 2004;44(2):117-8.
15. El-Assaad I, Al-Kindi SG, Saarel EV, Aziz PF. Lone pediatric atrial fibrillation in the United States: analysis of over 1500 cases. *PediatrCardiol*. 2017;38(5):1004-9.
16. Gunes H, Sokmen A, Kaya H, Gungor O, Kerkutluoglu M, Guzel FB, et al. Evaluation of Atrial Electromechanical Delay to Predict Atrial Fibrillation in Hemodialysis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(4):E58.
17. Kurt M, Tanboğa IH, Karakaş MF, Büyükkaya E, Akçay AB, Sen N, et al. The relationship between atrial electromechanical delay and P-wave dispersion with the presence and severity of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(8):663-70.
18. Zehir R, Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Kaymaz O, Aykan AC, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with polycystic ovary syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):137-43.
19. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(suppl 4):p164-92.
20. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):251-60.
21. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):452-4.
22. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance, and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
23. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):55-62.
24. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-3.
25. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Metabolic syndrome in obese and overweight adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25:214-20.
26. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2010 Jun 07;10:318.
27. 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.
28. Cho ME, Craven TE, Cheung AK, Glasser SP, Rahman M, Soliman EZ, et al. SPRINT Study Research Group. The association between insulin resistance and atrial fibrillation: A cross-sectional analysis from SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1152-61.
29. Nyman K, Granér M, Pentikäinen MO, Lundbom J, Hakkarainen A, Sirén R, et al. Metabolic syndrome associates with left atrial dysfunction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):727-34.
30. De Sensi F, Costantino S, Limbruno U, Paneni F. Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. *Minerva Med*. 2019;110(2):157-67.

31. Temiz F, Gunes H, Gunes H. Evaluation of atrial electromechanical delay in children with obesity *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): E228.
32. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(7):481–90.
33. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
34. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry, and functional significance. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.
35. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32.
36. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163-8.
37. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
38. Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(6):459-64.
39. Okyay K, Balcioglu AS, Tavil Y, Tacoy C, Turkoglu S, Abaci A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):577-83.
40. Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(4):440-6.
41. Elshorbagy HH, Fouda ER, Kamal NM, Bassiouny MM, Fathi WM. Evaluation of Epicardial Fat and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Children. *Iran J Pediatr*. 2016;26(1):e2968.
42. Wu X, Han T, Gao J, Zhang Y, Zhao S, Sun R, et al. Association of Serum Calcium and Insulin Resistance With Hypertension Risk: A Prospective Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e009585.
43. Bamaïyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):305-11.
44. Gastaldelli A, Morales MA, Marraccini P, Sicari R. The role of cardiac fat in insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):523-8.
45. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res*. 2016;39(8):567–73.
46. Jansen van Vuren E, Malan L, von Känel R, Lammertyn L, Cockeran M, Malan NT. Longitudinal changes of cardiac troponin and inflammation reflect progressive myocyte stretch and likelihood for hypertension in a Black male cohort: The SABPA study. *Hypertens Res*. 2019 ;42(5):708-16.



## Galectina-3 em Pacientes com Pericardite Constrictiva Crônica

### Galectin-3 Levels in Patients with Chronic Constrictive Pericarditis

Fábio Fernandes,<sup>1,2</sup> Dirceu Thiago Pessoa de Melo,<sup>1</sup> Felix José Alvarez Ramires,<sup>1,2</sup> Ester Cerdeira Sabino,<sup>3</sup> Carlos Henrique Valente Moreira,<sup>4</sup> Luiz Alberto Benvenuti,<sup>1,2</sup> Viviane Tiemi Hotta,<sup>1,2</sup> Ana Luiza Carrari Sayegh,<sup>2</sup> Francis Ribeiro de Souza,<sup>2</sup> Ricardo Ribeiro Dias,<sup>1,2</sup> Charles Mady<sup>1,2</sup>

Instituto do Coração HC-FMUSP - Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo - Instituto de Medicina Tropical de São Paulo São Paulo,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Emílio Ribas Institute for Infectious Diseases,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A galectina-3 (Gal-3) é uma molécula pró-inflamatória e pró-fibrótica, envolvida na patogênese da insuficiência cardíaca. O papel da Gal-3 em pacientes com pericardite constrictiva crônica (PCC) não está claro.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de Gal-3 em pacientes com PCC e correlacioná-los com parâmetros clínicos, funcionais e histológicos.

**Métodos:** Nós avaliamos prospectivamente 25 pacientes sintomáticos com PCC agendados à pericardiectomia e 21 controles saudáveis. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, medidas de Gal-3 e peptídeo natriurético do tipo B (BNP), ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) no período basal. Seis meses após a pericardiectomia, repetiu-se o TCPE. Um erro alfa < 5% foi considerado estatisticamente significativo, com um intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** Foram incluídos 25 pacientes com idade mediana de 45 anos. A etiologia foi principalmente idiopática (n = 19, 76%), e 14 (56%) apresentaram classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) III/IV. Os valores medianos de BNP e Gal-3 foram 143 (89-209) pg/dL e 14,8 (9,7-17,2) ng/mL, respectivamente. Os níveis de Gal-3 não foram estatisticamente maiores nos pacientes com PCC que em controles (p = 0,22). Não foram encontradas correlações significativas da Gal-3 com BNP, medidas ecocardiográficas e de ressonância magnética cardíaca, e achados histológicos. Após a pericardiectomia, encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre Gal-3 e medidas do TCPE – duração do teste (r = -0,79; p < 0,001) e tempo de exercício (r = -0,79; p < 0,001).

**Conclusões:** Pacientes com PCC apresentaram níveis normais de Gal-3, quando comparados aos indivíduos controles. A Gal-3 não se correlacionou com medidas morfológicas e funcionais antes da pericardiectomia. No entanto, associações entre Gal-3 e intolerância ao exercício após pericardiectomia pode sugerir um papel da Gal-3 na predição de prognóstico após a pericardiectomia. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):683-689)

**Palavras-chave:** Pericardite Constrictiva/cirurgia; Galectina 3; Diferenciação Celular; Pericardiectomia/métodos; Fibrose.

### Abstract

**Background:** Galectin-3 (Gal-3) is a proinflammatory, profibrotic molecule implicated in the pathogenesis of heart failure. The role of Gal-3 in patients with chronic constrictive pericarditis (CCP) is not clear.

**Objective:** The aim of this study was to assess plasma Gal-3 in patients with CCP and correlate it with clinical, functional and histologic parameters.

**Methods:** We prospectively evaluated 25 symptomatic patients with CCP referred for pericardiectomy and 21 healthy controls. Patients underwent clinical assessment, Gal-3 and B-type natriuretic peptide (BNP) measurements, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging and cardiopulmonary exercise test (CPET) at baseline. Six months after pericardiectomy CPET was repeated. An alpha error < 5% was considered statistically significant, with a confidence interval of 95%.

**Results:** Twenty-five patients with a median age of 45 years were included. Etiology was mainly idiopathic (n = 19, 76%); and 14 (56%) patients had NYHA functional class III/IV. Median BNP and Gal-3 were 143 (89-209) pg/dL and 14.8 (9.7-17.2) ng/mL, respectively. Gal-3 levels were not significantly higher in CCP patients than in control (p = 0.22). There were no significant correlations of Gal-3 with BNP, echocardiographic and cardiac magnetic resonance measures and histological findings. After pericardiectomy, it was found a statistically significant correlation between Gal-3 and the CPET measures test duration (r = -0.79; p < 0.001) and exercise time (r = -0.79; p < 0.001).

**Conclusions:** Patients with CCP had normal levels of Gal-3 as compared to the controls. Gal-3 did not correlate with morphological and functional measures before pericardiectomy. However, the associations between Gal-3 and exercise intolerance after pericardiectomy may suggest a role of Gal-3 in prognosis prediction after pericardiectomy. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):683-689)

**Keywords:** Pericardite Constrictive/surgery; Galectin 3; Cell Differentiation; Pericardiectomy/methods; Fibrosis.

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

Correspondência: Dirceu Thiago Pessoa de Melo •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração - Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dirceumelo@yahoo.com.br

Artigo aceito em 01/03/2019, revisado em 11/06/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190152>

## Introdução

Pacientes com pericardite constrictiva crônica (PCC) apresentam espessamento do pericárdio que leva à restrição do enchimento diastólico dos ventrículos. Nos estágios iniciais, a apresentação clínica da PCC é geralmente assintomática e inespecífica. Os sintomas podem ser atribuídos à disfunção diastólica biventricular e incluem fadiga e tolerância reduzida ao exercício.<sup>1</sup>

A evolução da inflamação do pericárdio é um evento contínuo. A constrição do pericárdio após pericardite aguda parece estar relacionada à proliferação de fibroblastos e exsudato fibrinoso, resultando em um pericárdio espesso e inelástico.<sup>2</sup> Contudo, os mecanismos que levam à fibrose e calcificação do pericárdio na PCC ainda são pouco conhecidos.

A galectina-3 (Gal-3), uma lecitina que se liga à beta-galactosidase, é secretada por macrófagos ativados e está envolvida no processo de fibrogênese. A Gal-3 é também um forte mediador pró-inflamatório.<sup>3,4</sup>

Dados sobre os níveis de galectina em pacientes com doença do pericárdio são limitados. Em um estudo piloto, Ntsekhe et al.,<sup>5</sup> estudaram pacientes com pericárdio normal em pacientes com pericardite tuberculosa para definir níveis de Ac-SDKP (N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina) e Gal-3 em fluidos de pericárdio normal. Os autores encontraram que o AcSDKP, um tetrapeptídeo com propriedades antifibróticas, e a Gal-3 são detectáveis em fluidos de pericárdio normal, e que a pericardite tuberculosa associou-se com níveis baixos de AcSDKP no pericárdio e níveis normais de Gal-3. Contudo, ainda não está claro o papel da Gal-3 em pacientes com PCC.

Dado o papel da inflamação do pericárdio e da fibrose na patogênese na PCC, nossa hipótese é a de que a Gal-3 pode servir como um biomarcador ou modulador de gravidade da pericardite constrictiva. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de Gal-3 em pacientes com PCC e correlacionar esses níveis com parâmetros funcionais e histológicos.

## Métodos

### População do estudo

Neste estudo prospectivo, foram incluídos 33 pacientes com pericardite constrictiva comprovada cirurgicamente. Vinte e nove pacientes foram submetidos à pericardiectomia radical de fevereiro de 2011 a novembro de 2015 em um hospital terciário em São Paulo, Brasil. Quatro pacientes foram excluídos do estudo pelos seguintes critérios de exclusão: idade superior a 70 anos, doença pulmonar grave de acordo com teste pulmonar, e doença de válvula cardíaca moderada/grave. Vinte e cinco pacientes foram comparados com 21 indivíduos saudáveis, sedentários, sem doença cardíaca (grupo controle). O tamanho da amostra foi definido por conveniência. Assumiu-se o diagnóstico de PCC com base em critérios clínicos, ecocardiográficos, e de imagem de RMC, seguindo-se as diretrizes da *European Society of Cardiology*, confirmado por cirurgia.<sup>1</sup> Os seguintes procedimentos foram realizados durante a internação para a cirurgia: níveis séricos de peptídeo natriurético

do tipo B (BNP), ecocardiografia transtorácica, teste cardiopulmonar de exercício e RMC (Figura 1).

A constrição tuberculosa foi definida por biópsia do pericárdio, pela presença de granuloma caseosa, ou quando a reação em cadeia da polimerase foi positiva para *Mycobacterium sp.* A constrição pós-cirúrgica foi definida como pericardite constrictiva após a cirurgia cardíaca. Constrição secundária à doença inflamatória sistêmica foi definida em dois pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Constrição idiopática foi definida para pacientes que não se qualificaram em nenhum dos grupos anteriores.

### Delineamento do estudo

Este foi um estudo caso controle com indivíduos controles (sadios) pareados por idade e sexo.

### Procedimentos

#### Procedimento de pericardiectomia

Foi realizada esternotomia mediana em todos os casos, sem *bypass* cardiopulmonar. Pericardiectomia total foi realizada com excisão do pericárdio anteriormente, estendendo-se aos nervos periféricos e pericárdio diafragmático. Quando esse procedimento era tecnicamente viável, tentou-se a remoção do pericárdio visceral e parietal.

#### Teste cardiopulmonar de exercício

A capacidade funcional foi avaliada pelo TCPE seguindo-se as diretrizes da *American Heart Association*.<sup>6</sup> A avaliação foi realizada em uma esteira (Ergoline – Via Sprint 150 P), usando-se protocolo modificado de Balke, e velocidade variando de 2 a 3,4 mph, e aumento de inclinação de 2% por minuto. Os pacientes foram posicionados na esteira e conectados a um transdutor volumétrico usando um clip nasal. Em seguida, realizou-se monitoramento eletrocardiográfico (*Micromed - Cardio PC 13*). As frações de oxigênio (O<sub>2</sub>) e de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) foram medidas em cada ciclo respiratório. A avaliação foi realizada utilizando-se um sistema computadorizado (*Sensormedics, Vmax Analyzer Assembly, Encore 295*). A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório, a cada dois minutos de exercício. No período de recuperação, a pressão arterial foi medida no minuto um, dois, quatro e seis. O TCPE foi considerado máximo quando o indivíduo alcançou pelo menos um dos seguintes parâmetros: razão de troca respiratória > 1,10; frequência cardíaca > 95% do previsto para a idade, e cansaço extremo.

Os níveis de BNP foram determinados utilizando-se o kit ADVIA Centaur® (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, California, USA), e as amostras processadas em equipamento automatizado da mesma marca, em até duas horas, conforme recomendado pelo fabricante.

Os níveis de Gal-3 foram determinados pelo ensaio imunoenzimático por fluorescência (Enzyme-Linked Fluorescent Assay, ELFA), e medidos usando o Biomerieux Vidas 30 (Biomerieux, Marcy l'Etoile, LY-França). A calibração do teste foi realizada seguindo-se recomendações do fabricante.

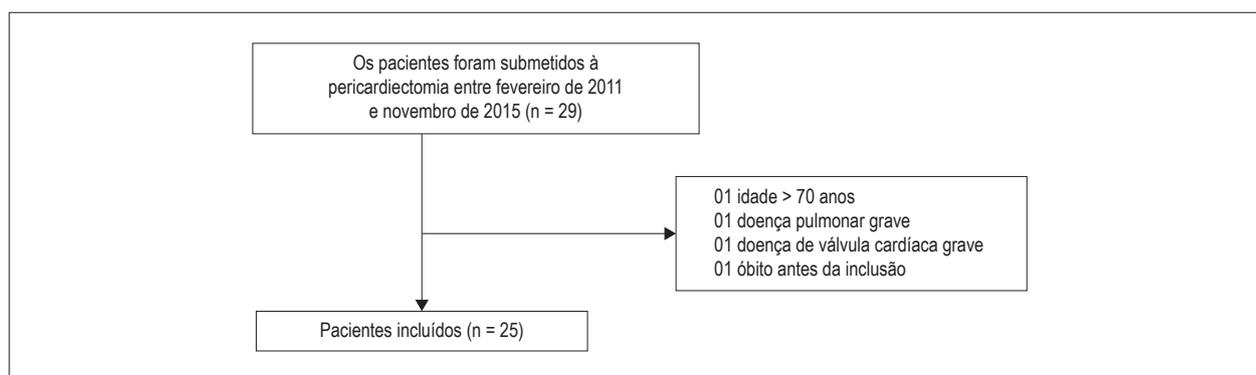


Figura 1 – processo de rastreamento.

### Ecocardiografia

O estudo de ecocardiografia foi realizado utilizando-se o aparelho de ultrassom Sequoia 512 (Acuson, Mountain View, California, USA) com um transdutor de 2.5 MHz. Todas as medidas foram realizadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*.<sup>7</sup> Um respirômetro nasal foi usado para registro simultâneo da respiração. O teste foi realizado por um examinador, cego para outras avaliações do protocolo. Exame bidimensional foi realizado a partir das janelas paraesternal, apical e subcostal. Imagens dos cortes paraesternal e apical, bem como registros do modo M foram usadas para detectar movimentação do septo ventricular. Cortes apicais também foram utilizados para detectar distorção do contorno ventricular causada por constrição do pericárdio. O corte subcostal foi usado para identificar diâmetros da veia cava inferior. Dados de Doppler foi obtido das janelas subcostal, supraventricular direito e paraesternal. Da janela apical, registros de Doppler de onda pulsada nas extremidades do folheto mitral foram usados para medir a velocidade diastólica precoce (E) e atrial (A), tempo de desaceleração da onda E, e variação respiratória na velocidade E. A avaliação por Doppler tecidual da movimentação do anel mitral foi usada para registrar e comparar a velocidade diastólica precoce no anel mitral lateral e septal.

### Análise estatística

Foi realizada análise descritiva dos dados. Para os dados quantitativos, medidas de tendência central e dispersão foram descritas em mediana e intervalos interquartis. Os dados qualitativos foram descritos em frequência e porcentagem. Os níveis de Gal-3 foram comparados entre controles e grupos caso utilizando o teste de soma de postos de Wilcoxon, e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher usado para dados categóricos. A correlação de Spearman foi usada para avaliar a associação entre os níveis de Gal-3, e parâmetros de ecocardiografia, RMC e teste ergométrico. Um erro alfa < 5% foi considerado estatisticamente significativo, com intervalo de confiança de 95%.

### Aspectos éticos

O comitê de ética da instituição aprovou este estudo, o qual foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki. O comitê de ética local aprovou o protocolo do estudo, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento.

## Resultados

### Características basais

Vinte e cinco pacientes com pericardite constrictiva foram submetidos à pericardiectomia. A idade mediana foi 45 anos (33-57), com predominância de homens (n = 19, 76%). O índice de massa corporal (IMC) mediano foi 25,6 kg/m<sup>2</sup>. As comorbidades foram hipertensão, tabagismo, diabetes tipo 2, e doença arterial crônica. Todas as características basais encontram-se na Tabela 1. No grupo controle, a idade mediana foi 44 (33-53) anos, e 19 eram homens.

Em relação às características clínicas, a duração (mediana) dos sintomas antes da internação foi 24 meses (12-36). O período de internação hospitalar, em mediana, foi de oito dias, e de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) foi de dois dias. Os principais sinais clínicos observados dos pacientes estiveram relacionados com insuficiência cardíaca direita, distensão da veia jugular (n = 22, 88%), edema (n = 22, 88%), ascite (n = 18, 72%) – e 16 (64%) apresentaram hepatomegalia ao exame físico (Tabela 1).

Quatorze (56%) pacientes apresentaram classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA) na admissão. Ao analisar os sinais clínicos, pacientes com ascite apresentaram níveis maiores de Gal-3 [16,2 ng/mL (11,6-17,5)] em comparação àqueles sem ascite [8,2 ng/mL (6,6-14,8)], porém sem diferença estatisticamente significativa. Não foi observada associação dos níveis de Gal-3 com nenhum dos sinais descritos.

O diagnóstico etiológico mais frequente foi idiopático (n = 19, 76%), tuberculose (n = 3, 12%), collagenases (n = 2, 8%), e pós-cirurgia (n = 1, 4%). Não houve óbito decorrente da pericardiectomia.

### Testes laboratoriais e complementares

Os valores medianos da concentração de hemoglobina, creatinina, proteína C-reativa, BNP e Gal-3 estão apresentados na Tabela 1. Os níveis de Gal-3 não foram significativamente mais altos nos pacientes com PCC em comparação aos pacientes controles. Os níveis medianos de Gal-3 foram 14,8 (9,7-17,2) ng/mL e 11,8 (10,6-14,2) ng/mL para pacientes com PCC e controles, respectivamente (p = 0,22). Além disso, não foi observada associação significativa entre os níveis de Gal-3 e medidas de ecocardiografia (diâmetro diastólico do

Tabela 1 – Parâmetros clínicos e laboratoriais

Características	Medidas
Sexo masculino, n (%)	19 (76)
Idade (anos), mediana (IIQ)	45 (33-57)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (IIQ)	25,6 (22-27)
Duração dos sintomas (meses), mediana (IIQ)	24 (12-36)
Tempo de hospitalização, mediana (IIQ)	8 (7-16)
Tempo na UTI após o procedimento, mediana (IIQ)	2 (2-3)
<b>Comorbidades, n (%)</b>	
Hipertensão	4 (16)
Diabetes tipo 2	2 (8)
Doença arterial crônica	3 (12)
Tabagismo	5 (20)
Fibrilação atrial	10 (40)
Baixa voltagem ECG	6 (24)
Calcificação (Raio X)	11 (44)
Derrame pleural (Raio X)	5 (20)
<b>Classe funcional NYHA, n (%)</b>	
I	4 (16)
II	7 (28)
III	11 (44)
IV	3 (12)
<b>Sinais clínicos, n (%)</b>	
Estase jugular	22 (88)
Edema	22 (88)
Ascite	18 (72)
Hepatomegalia	16 (64)
Knock pericárdico	12 (48)
Sinal de Kussmaul	6 (24)
Pulso paradoxal	5 (20)
<b>Medidas laboratoriais– mediana (IIQ)</b>	
Galectina-3, ng/mL*	14,8 (9,7-17,2)
Hemoglobina, g/dL,	13,4 (12,8-14,3)
Creatinina, mg/dL,	1,02 (0,99-1,26)
PCR, mg/dL	5,4 (3,2-9,4)
BNP, pg/mL	143 (89-209)

Variáveis contínuas apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IIQ). Dados categóricos estão apresentados em porcentagem. \*risco de morte no pós-operatório calculado pelo EuroSCORE (%). IMC: índice de massa corporal; ECG: eletrocardiograma; UTI: unidade de terapia intensiva; NYHA: New York Heart Association; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; PCR: proteína C-reativa

ventrículo direito, DDVD; diâmetro sistólico do ventrículo direito, DDVD; diâmetro do átrio esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo) ou medidas da RMC (pressão sistólica da artéria pulmonar, PSAP > 55 mmHg; diâmetro do átrio esquerdo; movimento anormal do septo; dilatação da veia cava e realce tardio do miocárdio e do pericárdio).

## Exames de imagens

Todos os indivíduos foram submetidos à ecocardiografia e à RMC. Os valores medianos de fração de ejeção medida por ecocardiografia e RMC foram 60% e 57%, respectivamente. Ao analisar os parâmetros ecocardiográficos, somente 13 (52%) dos resultados sugeriram pericardite constritiva como diagnóstico. Além disso, espessamento do pericárdio foi observado em 17 (68%) indivíduos, e variação inspiratória no fluxo mitral e tricúspide em 13 (52%), sugerindo restrição diastólica (Tabela 2).

As imagens da RMC sugeriram diagnóstico de PCC em 23 (92%) indivíduos. Espessamento (>4 mm) foi encontrado em 21 indivíduos, e as anormalidades mais frequentes foram movimentação anormal do septo e dilatação da aorta e veia cava, ambos observados em 23 (92%) pacientes, seguido de aumento do átrio esquerdo em 22 (88%) (Tabela 3).

## Teste cardiopulmonar de exercício

Em todos os indivíduos, o TCPE mostrou-se seguro, sem sérias complicações. Os testes foram considerados efetivos, uma vez que a razão (mediana) de troca respiratória foi 1,1 em ambos os momentos do estudo. De modo geral, após a intervenção cirúrgica, os pacientes apresentaram melhora na capacidade cardiopulmonar (Tabela 3) em termos de velocidade na esteira, pico de frequência cardíaca, pico de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub> pico) no limiar anaeróbico (LA), LA, e VO<sub>2</sub> e inclinação V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>.

Os valores de BNP não tiveram correlação com parâmetros do TCPE antes ou após o procedimento de pericardiectomia. No entanto, apesar de não termos observado correlação do marcador Gal-3 com parâmetros do TCPE antes da pericardiectomia, observamos uma correlação moderada inversa com duração do teste (r = -0,79; p < 0,001), tempo de exercício (r = -0,79; p < 0,001) e frequência cardíaca no LA (r = 0,60; p = 0,01).

## Estudo histopatológico

A análise histológica foi realizada com 21 amostras. Fibrose grave e calcificação foram achados comuns, encontrados em 19 (90,5%) e 12 (57,1%) das amostras, respectivamente. Inflamação leve foi detectada em 16 casos (76,2%) pelo exame histopatológico. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre Gal-3 e esses achados (Tabela 4).

## Discussão

Nosso estudo mostrou que pacientes com diagnóstico de PCC apresentaram níveis normais de Gal-3 no período pré-operatório, comparáveis aos indivíduos controles. Ainda, não observamos correlação significativa de Gal-3 com medidas ecocardiográficas e de RMC ou BNP. Após pericardiectomia, observamos uma melhora no VO<sub>2</sub> pico e na inclinação V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>, os quais são marcadores de um pior prognóstico. Contudo, observamos associações negativas entre Gal-3 e parâmetros de TCPE como a duração do teste e o tempo de exercício.

Gal-3 é conhecido por ser um mediador de fibrose em muitos órgãos, incluindo coração, rim, pâncreas, fígado e pulmão.<sup>8</sup> No entanto, não foram realizados estudos

**Tabela 2 – Variáveis da ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca**

Ecocardiografia	N	%
Imagem sugestiva de PPC	13	52
Seio aórtico (mm)	30	(29-34)
Diâmetro diastólico do átrio esquerdo (mm)	43,5	(40-47)
Septo interventricular (mm)	8	(8-9)
Parede posterior (mm)	8	(8-9)
DDVD basal (mm)	28	(26-32)
DDVE (mm)	45	(41-46)
DSVE (mm)	29	(27-32)
FEVE (%)	60	(59-66)
Espessamento do pericárdio (> 4 mm)	17	68
Variações do fluxo respiratório (%)	13	52
<b>Ressonância magnética cardíaca</b>		
Imagem sugestiva de PCC	23	92
Realce do pericárdio	6	24
Realce do miocárdio	2	8
Movimento anormal do septo	23	92
Aumento do átrio esquerdo	22	88
Dilatação da veia cava	23	92
FEVE (%)	57	(54-62)
Espessura do pericárdio (mm)	6	(5-8)
Espessura do pericárdio (> 4 mm)	21	84

Variáveis contínuas apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IIQ), dados categóricos como porcentagem. DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCC: pericardite constritiva crônica.

**Tabela 3 – Efeito da pericardiectomia na capacidade funcional**

Variáveis	Pré	Pós	p
Velocidade (mph)	2,5 [2-2,5]	3 [2,5-3,3]	0,001
Tempo de exercício (min)	9,5 [6,9-11,7]	9,9 [4,5-14]	0,397
Pico de FC (bpm)	139 [114-160]	159 [138-178]	0,020
VO <sub>2</sub> no LA (mL/kg/min)	13,5 [11,2-14,6]	16,4 [13,8-20,75]	0,002
LA (%)*	73 [60-81]	69,5 [62,5-78,5]	0,856
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min) pico	18,5 [14,6-22,9]	25,4 [22,3-28,6]	< 0,001
VO <sub>2</sub> (%) pico*	63 [49,5-70,5]	82 [69,5-95]	< 0,001
V <sub>E</sub> (L/min) pico	48 [41,3-57,6]	61,7 [44,5-79,9]	< 0,001
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> RER	35,5 [30-40] 1,1	29 [28-31,5] 1,1	< 0,001 > 0,05

\* Porcentagem em relação ao previsto para idade e sexo. Variáveis contínuas são apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IIQ), e dados categóricos apresentados em porcentagem. VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbico; FC: frequência cardíaca; VE: ventilação pulmonar; RER: razão de troca respiratória.

sobre dados clínicos de pacientes com PCC, associando níveis de Gal-3 com estrutura, função e status funcional do pericárdio.

Ntsekhe et al.,<sup>5</sup> estudaram os níveis de galectina e AcSDKP em fluidos normais do pericárdio e no derrame pericárdico na tuberculose.<sup>5</sup> O AcSDKP exerce seu efeito

antifibrótico pela inibição da Gal-3, a qual é inativa pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Os autores concluíram que níveis diminuídos de AcSDKP, combinados com níveis baixos ou normais de Gal-3 no pericárdio pode explicar a alta incidência de pericardite constritiva associada à pericardite tuberculosa.

Tabela 4 – Análise histopatológica e galectina-3

	Leve	Grave
<b>Fibrose</b>		
n (%)	2 (9,5)	19 (90,5)
Gal-3	19,7 [14,2-25,2]	14,8 [9,4-17,2]
<b>Calcificação</b>		
n (%)	9 (42,9)	12 (57,1)
Gal-3	16,1 [11,9-20,3]	14,1 [9,5-16,2]
<b>Inflamação</b>		
n (%)	16 (76,2)	5 (23,8)
Gal-3	14,5 [10,5-16,9]	16,1 [9,3-25,2]

Variáveis contínuas apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Dados categóricos apresentados como porcentagem. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A pericardite constrictiva é uma doença heterogênea, e o risco de constrição após um episódio agudo está correlacionado com a etiologia. Imazio et al.,<sup>9</sup> relataram uma incidência de pericardite constrictiva < 0,5% em pericardite idiopática ou pericardite viral aguda; 2,8% em doença do tecido conjuntivo; 4,0% para pericardite neoplásica; 20% para pericardite tuberculosa; e 33% para pericardite purulenta. Em nossa coorte, a maioria dos pacientes (76%) apresentaram etiologia idiopática, e não podemos extrapolar nossos resultados a outras etiologias. Somente um estudo com mais pacientes e diferentes etiologias poderia elucidar se a galectina pode modular constrição.

A inflamação é um processo fisiológico que desencadeia fibrose e regeneração tecidual após a lesão. O pericárdio é uma estrutura pouco vascularizada, com fibras compostas de colágeno que geralmente não revela o realce tardio observado com injeção de gadolínio. Em casos de hiperemia e inflamação no pericárdio, ocorre aumento da vascularização e consequente aumento no realce tardio na RMC.<sup>10</sup> Zurik et al.,<sup>2</sup> também observaram que realce tardio aumentado do pericárdio na RMC é comum em pacientes com PCC, e está associado com marcadores histológicos de inflamação crônica e neovascularização, o que indicam presença de reação inflamatória dinâmica ativa.<sup>2</sup> Pacientes com PCC sem aumento de realce tardio do pericárdio apresentaram mais fibrose e calcificação do pericárdio e menos espessamento do pericárdio. Também não observamos nenhuma associação significativa dos níveis de Gal-3 com espessamento do pericárdio e realce tardio do pericárdio avaliado por RMC.

Uma explicação para o motivo pelo qual alguns pacientes com PCC não melhoram após a cirurgia é atrofia do miocárdio após constrição prolongada, constrição residual, ou um processo concomitante no miocárdio que leva à insuficiência cardíaca prolongada apesar de um procedimento de pericardiectomia bem sucedido.<sup>11,12</sup> Outra possibilidade é fibrose do miocárdio. Provavelmente, a fibrose induzida pela Gal-3 é restrita ao miocárdio e não ao pericárdio. Nós também não observamos um aumento

nos níveis de galectina e no realce tardio do miocárdio avaliado por RMC e histologia.

O exame cardiopulmonar é a ferramenta mais útil na avaliação objetiva da capacidade de exercício de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e diastólica.<sup>6</sup> O teste permite avaliar o prognóstico, a eficácia do tratamento, e a escolha pelo transplante cardíaco. Além disso, o TCPE exerce um papel importante na prescrição de exercícios e programas de reabilitação.

Nossos pacientes apresentaram melhora de  $VO_2$  pico e  $V_e/VCO_2$ , os quais são dois preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica ou diastólica.<sup>13,14</sup> Ainda, um aumento no  $VO_2$  pico está associado com menor ocorrência de reinternações em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrando a importância da pericardiectomia para essa população.<sup>15</sup>

Por outro lado, apesar de muitos estudos terem avaliado o impacto da pericardiectomia na classe funcional dos pacientes com PCC, a maioria desses estudos foram retrospectivos de série de casos.<sup>10,12</sup> Ainda, a avaliação clínica baseada na classificação do NYHA é imprecisa e subjetiva. Alguns pacientes não recuperaram a capacidade funcional e a classe funcional NYHA.

As associações entre os níveis de Gal-3 e intolerância ao exercício após a pericardiectomia sugerem o possível papel da Gal-3 na fisiopatologia da pericardite constrictiva. Essa hipótese deve ser testada em estudos de acompanhamentos mais longos. O achado de que a Gal-3 é um preditor de melhora da capacidade funcional é relevante, uma vez que sugere que os benefícios da pericardiectomia são menores nos pacientes com níveis mais elevados de Gal-3.

## Conclusão

Os níveis de Gal-3 foram normais nos pacientes com PCC e não se correlacionaram com medidas morfológicas e funcionais. As associações entre os níveis de Gal-3 e intolerância ao exercício após a pericardiectomia sugerem o possível papel da Gal-3 na predição do prognóstico após a pericardiectomia.

### Limitações

A amostra foi composta de pacientes jovens, com predominância de etiologia idiopática, atendidos em um centro de cardiologia terciário. Tal fato pode representar um viés de seleção e limita a validade externa dos resultados. Nós obtivemos somente uma medida da Gal-3 e, por isso, não avaliamos as mudanças dinâmicas nesse biomarcador ao longo do tempo.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a bioMerieux Inc., França, pela doação do kit de dosagem de galectina-3.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa E Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Melo DTP; Obtenção de dados: Fernandes F, Melo DTP, Sayegh ALC, Souza FR; Análise estatística: Sabino EC, Moreira CHV; Obtenção de financiamento: Fernandes F; Redação do manuscrito: Fernandes F, Melo DTP, Ramires FJA, Benvenuti LA, Hotta VT, Sayegh ALC, Souza FR, Dias RR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual importante: Fernandes F, Melo DTP, Ramires FJA, Sabino EC, Moreira CHV, Benvenuti LA, Hotta VT, Sayegh ALC, Souza FR, Dias RR, Mady C.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP sob o número de protocolo 2002.007. 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. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36(42):2921–64.
2. Zurick AO, Bolen MA, Kwon DH, Tan CD, Popovic ZB, Rajeswaran J, et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(11):1180–91.
3. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110(19):3121–38.
4. Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2015 Mar 30; 443:48–56.
5. Ntsekhe M, Matthews K, Wolske J, Badri M, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, et al. Scientific letter: Ac-SDKP (N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline) and Galectin-3 levels in tuberculous pericardial effusion: implications for pathogenesis and prevention of pericardial constriction. *Heart*. 2012; 98(17):1326–8.
6. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(2):191–225.
7. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(9):965–1012.
8. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(4):385–92.
9. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincheri R, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*. 2011; 124(11):1270–5.
10. Feng D, Glockner J, Kim K, Martinez M, Syed IS, Araoz P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging pericardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation*. 2011; 124(17):1830–7.
11. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(8):1445–52.
12. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation*. 1999; 100(13):1380–6.
13. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003; 107(8):1210–25.
14. Salemi VM, Leite JJ, Picard MH, Oliveira LM, Reis SF, Pena JL, et al. Echocardiographic predictors of functional capacity in endomyocardial fibrosis patients. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10(3):400–5.
15. Piña IL, Bittner V, Clare RM, Swank A, Kao A, Safford R, et al. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure: analysis of HF-ACTION (Heart Failure-A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) by sex. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(2):180–6.



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

## Galectina-3 na Pericardite Constrictiva Crônica: Informações Precisas para o Bom Médico

*Galectin-3 in Chronic Constrictive Pericarditis: Accurate Information for The Good Doctor*

Wolney de Andrade Martins<sup>1,2</sup> 

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Medicina Clínica,<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,<sup>2</sup> Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Galectina-3 em Pacientes com Pericardite Constrictiva Crônica

A galectina-3 (Gal-3), que agora é conhecida como um novo biomarcador, percorreu o caminho científico rigoroso da sua descoberta até a validação. Estudos experimentais e clínicos descreveram sua elevação em diversas situações, como tumores, insuficiência renal e insuficiência cardíaca.<sup>1</sup> Sua administração causou fibrose miocárdica e insuficiência cardíaca (IC). Sua supressão ou inibição genética impediu a fibrose e a remodelamento, ou seja, a relação de causa e efeito foi comprovada.<sup>2</sup> Níveis elevados de Gal-3 mostram um pior prognóstico, pois preveem a morte súbita. A galectina-3 foi preditora independente no curto e médio prazo de internações e de mortalidade em pacientes com IC, principalmente naqueles com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).<sup>3</sup>

O biomarcador pode auxiliar o clínico em seus impasses diagnósticos, na aferição do prognóstico e até na orientação da terapia. A ICFEP é um exemplo em que toda ajuda é bem-vinda. Múltiplas comorbidades, quadros menos típicas, especialmente em idosos e obesos, podem ser confusas. A ICFEP é uma das situações em que a Gal-3 pode auxiliar muito na confirmação diagnóstica.<sup>4</sup>

Fernandes et al.,<sup>5</sup> apresentam um estudo de caso-controle no qual compararam 33 pacientes com pericardite constrictiva crônica (PCC), predominantemente idiopática, com voluntários saudáveis. A justificativa era que a fibrose presente na PCC elevava os níveis de Gal-3 e isso estava relacionado a alterações morfológicas e funcionais típicas da PCC. Houve confirmação do diagnóstico de PCC por métodos de imagem, ecocardiografia e ressonância cardíaca, além de cirúrgicos. Foi um estudo difícil de realizar e somente foi possível em um centro de referência. Os resultados foram

negativos e há inúmeras explicações possíveis. Uma amostra seletiva de pacientes com PCC idiopática é indicada pelos autores. Sabemos que a pericardite tuberculosa, que é de suma importância em áreas onde a tuberculose é endêmica, tem um curso clínico mais grave, com uma evolução comum de fibrose e constrição. A própria Gal-3 tem limitações devido à sua não-especificidade. É encontrada em processos inflamatórios e fibróticos nos pulmões, rins, fígado, pâncreas, e em pacientes com câncer, entre outros.

Historicamente, buscou-se o diagnóstico diferencial entre pericardite constrictiva e cardiomiopatias restritivas através de parâmetros clínicos e laboratoriais. É plausível supor que a Gal-3 deva ser maior na segunda situação clínica, devido à magnitude do envolvimento miocárdico e intersticial. Em teoria, a Gal-3 também poderia esclarecer qual extensão do quadro clínico é devida à disfunção miocárdica nas cardiomiopatias ou restrição diastólica na pericardite constrictiva. Ou seja, ainda existem inúmeras perguntas sem respostas baseadas em evidências.<sup>6</sup>

Considerando um paciente com um quadro clínico de insuficiência ventricular direita ou na investigação de ascites e valores “normais” de Gal-3, a publicação de Fernandes et al.<sup>5</sup> permite inferir pontos a favor do diagnóstico de PCC em detrimento de cardiomiopatias restritivas ou outras doenças.

O estudo de Fernandes et al.,<sup>5</sup> nos trouxe a novidade da medida da Gal-3 em uma situação muito específica, como a PCC. Isso mostrou claramente que não houve aumento significativo da Gal-3 ou uma associação com parâmetros morfológicos ou funcionais. A qualidade da pesquisa de Fernandes et al., aqui publicada nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, reside não apenas em sua originalidade, mas também em seus critérios metodológicos e rigor em relação a suas conclusões. O presente estudo levanta novas questões. Haveria uma diferença entre as etiologias da PCC? Haveria aplicabilidade da Gal-3 na diferenciação com cardiomiopatias restritivas? E a utilidade das dosagens seriadas de Gal-3?

Parafrazeando o Dr. Alan Maisel, um renomado pesquisador de biomarcadores em cardiologia, “o biomarcador tornará o médico ruim, pior e o bom médico, melhor”.<sup>7</sup> Portanto, as informações agora incorporadas na literatura pelos autores serão muito úteis para nós, desde que utilizadas dentro de um sentido clínico crítico.

### Palavras-chave

Galectina-3; Biomarcadores; Pericardite Constrictiva; Pericárdio; Inflamação; Cardiomiopatia Restritiva.

**Correspondência:** Wolney de Andrade Martins •  
Universidade Federal Fluminense, Departamento de Medicina Clínica – Rua  
Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030215, Centro, Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: wolney\_martins@hotmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200163>

### Referências

1. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):811-7.
2. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi Jr JL. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):559-69.
3. Meijers WC, Januzzi JL, de Filippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167(6):853-60.
4. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1095-101.
5. Fernandes F, de Melo DTP, Ramires FJA, Sabino EC, Moreira CHV, Benvenuti LA, et al. Galectina-3 em pacientes com pericardite constrictiva crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):683-689.
6. Fadl SA, Nasrullah A, Harris A, Edwards R, Kicska G. Comprehensive review of pericardial diseases using different imaging modalities. *Int J Cardiovasc Imaging.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01784-x>
7. Maisel AS (ed.) Biomarkers for clinicians. Expert advice for clinicians. New Delhi: Jayppee Brothers Medical Publishers Ltd; 2012.



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

# Papel da Interleucina 18 e da Proteína Precursora do Trombo na Doença Arterial Coronariana

## Role of Interleukin-18 and the Thrombus Precursor Protein in Coronary Artery Disease

Carlos Scherr,<sup>1,2,5</sup> Denilson Campos de Albuquerque,<sup>2</sup> Roberto Pozzan,<sup>3</sup> Kezia Ataíde,<sup>4</sup> Talita Ludmila,<sup>5</sup> Fernanda Blanco,<sup>5</sup> Claudio Martins Mangia<sup>5</sup>

Ministério da Saúde – Cardiologia,<sup>1</sup> Brasília, DF - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia/Hipertensão,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Universitário Pedro Ernesto – Cardiologia,<sup>4</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Fundação Pró Coração – Cardiologia,<sup>5</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A insuficiência coronariana constitui a principal causa de morte no mundo, e a identificação de pacientes de maior risco para doença arterial coronariana (DAC) constitui um desafio.

**Objetivos:** Testar os biomarcadores interleucina 18 (IL-18) e proteína precursora do trombo (TpP), envolvidos na aterogênese, para auxílio na avaliação precoce de DAC.

**Métodos:** Coorte transversal de 119 pacientes, estratificados em três grupos: Grupo I – síndrome coronariana aguda (39); Grupo II – DAC crônica (40); e Grupo III – controle, sem lesão coronariana, mas podendo apresentar fatores de risco para DAC (40). Análise estatística através do programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versão 17.0 de 2008. Fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ) nível de significância e intervalo de confiança de 95%. Teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Análise de variância (ANOVA), Teste de Tukey.

**Resultados:** Idade média,  $60,36 \pm 9,64$  anos; prevalência do sexo feminino no Grupo III (65,0%  $p = 0,002$ ), porém sem significado estatístico para os valores médios de IL-18 e TpP. Os valores médios de IL-18 e TpP mostravam-se aumentados no Grupo I, quando comparados aos valores dos demais grupos: IL-18 =  $1325,44 \pm 1860,13$  ng/dL,  $p = 0,002$ ; TpP =  $35,86 \pm 28,36$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0,001$ . Na comparação dois a dois, observou-se que o Grupo I apresentou valor médio de IL-18 e TpP maior que o do Grupo II (IL-18 =  $353,81 \pm 273,65$  ng/dL; TpP =  $25,66 \pm 12,17$   $\mu\text{g/mL}$ ) e o do Grupo III (IL-18 =  $633,25 \pm 993,93$  ng/dL; TpP =  $18,00 \pm 8,45$   $\mu\text{g/mL}$ ).

**Conclusão:** Na vigência de DAC aguda, houve elevação desses biomarcadores, sugerindo relação com o processo de instabilidade da placa aterosclerótica, mas não com a fase crônica. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):692-698)

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Doença da Artéria Coronariana; Interleucina 18; Biomarcadores; Aterosclerose/tratamento Farmacológico; Síndrome Coronariana Aguda/ prevenção e controle.

### Abstract

**Background:** Coronary failure is the leading cause of death worldwide and identifying patients at higher risk for coronary artery disease (CAD) is a challenge.

**Objectives:** To test the biomarkers interleukin 18 (IL-18) and thrombus precursor protein (TpP), involved in atherogenesis, to aid in the early assessment of CAD.

**Methods:** This was a cross-sectional cohort of 119 patients, stratified into three groups: Group I - acute coronary syndrome (39); Group II - chronic CAD (40) and Group III - control, without coronary lesion, but who might have risk factors for CAD (40). Statistical analysis was performed using the statistical program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, version 17.0 of 2008. The significance level was set at 0.05 or 5% ( $p < 0.05$ ), with a 95% confidence interval. Chi-square test ( $\chi^2$ ), Analysis of variance (ANOVA), and Tukey's test were used.

**Results:** The mean age was  $60.36 \pm 9.64$  years; there was a prevalence of females in Group III (65.0%  $p = 0.002$ ), but without statistical significance for the means of IL-18 and TpP. The means of IL-18 and TpP were increased in Group I when compared to the other groups; IL-18 =  $1325.44 \pm 1860.13$  ng/dL,  $p = 0.002$ ; TpP =  $35.86 \pm 28.36$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0.001$ . When compared two-by-two, it was observed that Group I had higher mean IL-18 and TpP values than Group II (IL-18 =  $353.81 \pm 273.65$  ng/dL; TpP =  $25.66 \pm 12, 17$   $\mu\text{g/mL}$ ) and Group III (IL-18 =  $633.25 \pm 993.93$  ng/dL; TpP =  $18.00 \pm 8.45$   $\mu\text{g/mL}$ ).

**Conclusion:** There was an increase in these biomarkers in acute CAD, suggesting a relationship with the atherosclerotic plaque instability process, but not with the chronic phase. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):692-698)

**Keywords:** Cardiovascular Diseases/mortality; Coronary Artery Diseases; Interleukin 18; Biomarkers; Acute Coronary Syndrome/prevention and control  
Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Carlos Scherr •

Ministério da Saúde – Cardiologia - Rua Visconde de Pirajá, 595 / 1204. CEP 22410-003, Ipanema, RJ – Brasil

E-mail: carlos.scherr@all.com.br

Artigo recebido em 14/03/2019, revisado em 11/06/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190176>

### Introdução

A doença arterial coronariana é, no século XXI, uma das principais manifestações de doença cardiovascular, e sua importância está em suas altas morbidade e mortalidade. A identificação dos pacientes de maior risco torna-se necessária para contribuir para melhora desse quadro e racionalização de custos.<sup>1</sup> A medicina moderna tem evoluído rapidamente no âmbito da prevenção, da detecção precoce e do rastreamento de doenças, não se restringindo ao tratamento. Nesse sentido, a detecção precoce, associada ao tratamento imediato da doença cardiovascular (DCV), tornou-se um dos empreendimentos mais desafiadores para médicos e pesquisadores em todo o mundo. Numerosos biomarcadores têm sido estudados nos últimos anos no diagnóstico, no prognóstico, na predição de eventos adversos e no monitoramento terapêutico.<sup>2</sup> No entanto, a primeira iniciativa em direção à prevenção é aplicar estratégias para identificar o indivíduo com probabilidade de apresentar eventos ateroscleróticos. Nesse sentido, além de os fatores de risco amplamente conhecidos contribuírem no processo de identificação de vulneráveis, o uso de biomarcadores envolvidos na aterogênese pode constituir peça-chave na avaliação do risco de doença arterial coronariana (DAC).<sup>3,4</sup>

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, lenta e progressiva, resultante de inúmeras respostas celulares e moleculares específicas que levam à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grosso calibre.

Em geral, a ruptura da capsula fibrosa da placa aterosclerótica leva a trombose, que, em menor proporção, pode resultar da erosão endotelial superficial. As placas que se rompem geralmente estão associadas a inflamação da íntima e da adventícia, hemorragia intraplaca, exposição de material trombogênico na circulação sanguínea disparando acúmulo de plaquetas, ativação da cascata de coagulação e deposição de fibrina.<sup>5</sup>

A resposta inflamatória na aterogênese consiste em mudanças funcionais em células endoteliais, linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos, células dos músculos lisos e nos estágios iniciais, provocada pelo acúmulo de lipídeos nas paredes das artérias.<sup>6</sup> A ativação dessas células desencadeia a formação e interação de várias citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lipídeos e proliferação de células do músculo liso. Além desses fatores, a resposta inflamatória pode ser induzida por estresse oxidativo (oxidação de lipoproteína de baixa densidade - LDL).<sup>7,8</sup>

Atualmente, novos biomarcadores vêm sendo estudados, em associação a síndrome coronariana aguda ou crônica e correlacionados ao valor prognóstico; este é o objetivo do presente estudo.

Neste estudo, foram avaliados dois biomarcadores: a proteína precursora do trombo (TpP) e a interleucina 18 (IL-18) em indivíduos com infarto agudo do miocárdio (IAM) com e sem supradesnivelamento de ST, angina instável (AI), doença arterial coronariana crônica e indivíduos que não apresentavam evidência de doença aterosclerótica coronariana obstrutiva, porém na presença de fatores de risco para DAC. A escolha dos biomarcadores foi baseada

no envolvimento destes com o processo inflamatório (IL-18) e trombótico (TpP), inserido no contexto de aterosclerose e agudização da doença aterosclerótica. TpP é um biomarcador usado para estimativa de polímeros de fibrina solúveis. Níveis elevados de TpP são indicativos de estado pró-trombótico e de trombogênese em atividade. Nos pacientes com SCA, o aumento dos níveis desse biomarcador estão associados a maior risco de morte e complicações isquêmicas; portanto, a TpP tem-se mostrado um marcador independente para desfechos cardiovasculares adversos.<sup>9</sup> O biomarcador IL-18 é uma citocina pró-inflamatória, intimamente relacionada com a instabilidade da placa aterosclerótica, sendo por isso boa preditora de eventos indesejáveis na SCA.<sup>10,11</sup> Em estudo observacional, a IL-18 também se mostrou boa preditora de eventos cardiovasculares adversos em coronariopatas crônicos ao longo de dois anos.<sup>12</sup>

Estudar pacientes vulneráveis a doença aterosclerótica e até mesmo poder dispor de parâmetros de gravidade naqueles com doença já presente através de novos marcadores tem sido um desafio para as pesquisas médicas na atualidade. Nesse contexto, os novos biomarcadores conquistam um espaço importante, considerando-se o aspecto de morbidade e mortalidade da doença coronariana, podendo vir a ser preditores de eventos cardiovasculares e, assim, contribuir para prevenção, detecção precoce e rastreamento da DAC.

### Métodos

#### Objetivo primário

Avaliar os níveis séricos dos biomarcadores interleucina 18 (IL-18) e proteína precursora do trombo (TpP) em pacientes com síndrome coronariana aguda ou crônica em relação ao grupo-controle.

#### Objetivos secundários

Verificar a associação dos níveis séricos dos biomarcadores interleucina 18 (IL-18) e proteína precursora do trombo (TpP) com a cronicidade, agudização da doença arterial coronariana ou ausência de processo aterosclerótico coronariano obstrutivo.

Avaliar a relação dos dados epidemiológicos, antropométricos e fatores de risco da população estudada com os biomarcadores interleucina 18 (IL-18) e proteína precursora do trombo (TpP).

Nessa coorte transversal, foram estudados 119 pacientes, de ambos os sexos, maiores de 30 anos de idade, estratificados em três grupos: agudo (Grupo I – n=39), crônico (Grupo II – n=40) e controle (Grupo III – n=40), de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o estudo e comparados com o montante de dois biomarcadores: IL-18 e TpP.

Os pacientes pertencentes ao Grupo I (agudo) foram recrutados a partir de história clínica típica de síndrome coronariana aguda (IAMSST, IAMCSST e AI), acrescida dos dados eletrocardiográficos e enzimas cardíacas no momento da admissão. Uma vez identificados, foi coletado sangue em até 48 horas do início dos sintomas, para posterior dosagem

dos biomarcadores. A seleção foi feita de forma sequencial, respeitando-se os critérios de inclusão, à medida que esses pacientes davam entrada na unidade hospitalar. Os pacientes pertencentes ao Grupo II foram selecionados de forma sequencial a partir da história clínica de DAC crônica comprovada por algum método de imagem (cateterismo cardíaco - CAT ou angiotomografia de coronária - angio-TCc) ou relato clínico de IAM prévio (com exames complementares comprobatórios – eletrocardiograma - ECG e marcadores miocárdicos). O Grupo III (controle) foi constituído por pacientes que apresentavam fatores de risco para DAC na ausência de lesão coronariana obstrutiva no momento da admissão ao banco de dados. A ausência de lesão coronariana aterosclerótica obstrutiva foi descartada através de cateterismo cardíaco ou angiotomografia de coronárias.

#### Critérios de inclusão

Grupo I (agudo) – SCA (IAMCSST, IAMSSST e AI): a) IAM com ou sem supradesnivelamento de ST comprovado por curva de marcadores de necrose miocárdica positiva (troponina), associada ao ECG; b) AI a partir da clínica classicamente descrita e exames complementares (eletrocardiograma - ECG e cateterismo cardíaco - CAT); c) dosagem dos biomarcadores realizada nas primeiras 48 horas a partir do início dos sintomas.

Grupo II (crônico) – DAC crônica: a) comprovação por método de imagem (cateterismo cardíaco ou angiotomografia de coronárias) ou por história clínica de doença coronariana prévia – IAM prévio (diagnóstico com mais de seis meses comprovado por ECG e marcadores de necrose).

Grupo III (controle): a) presença ou não de um ou mais fatores de risco para DAC: HAS, dislipidemia (DLP), DM, sedentarismo, tabagismo, ex-tabagismo, insuficiência renal crônica, obesidade; b) exame de imagem cardíaca que comprove ausência de lesão coronariana obstrutiva – CAT ou angio-TCc – realizado nos últimos seis meses que antecederam a admissão ao banco de dados.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

- **Grupo I (agudo):** a) revascularização miocárdica com menos de seis meses; b) insuficiência renal crônica em tratamento dialítico ou *clearance* <30 mL/min; c) doenças terminais; d) fração de ejeção prévia à SCA <40% (Simpson); e) não ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

- **Grupo II (crônico):** os mesmos do Grupo I, mais: a) DM descompensado; b) IAM com menos de seis meses; c) angina instável; d) angina estável de classe IV pela Sociedade Canadense Cardiovascular; e) classes funcionais III e IV pela New York Heart Association (NYHA).

- **Grupo III (controle):** a) presença de qualquer lesão coronariana obstrutiva, mesmo que incipiente; b) insuficiência renal crônica em tratamento dialítico ou *clearance* <30 mL/min; c) doenças terminais; d) fração de ejeção <40% (pelo método de Simpson); e) angina estável; f) angina instável; g) IAM; h) DM descompensado; i) classes funcionais III e IV pela NYHA; j) não ter assinado o TCLE.

#### Métodos de armazenamento e laboratoriais

Para dosagem da TpP foram coletados 4 mL de sangue venoso, colocado em tubo com citrato de sódio e centrifugado. Após centrifugação, foram retiradas duas alíquotas de 1 mL de plasma cada para serem congeladas a -80°C. A análise foi realizada posteriormente, através do método ELISA. Para dosagem da IL-18 foram coletados 8 mL de sangue venoso e colocado em tubo com sorogel. Após a coleta, aguardaram-se 30 min para retração do coágulo e posterior centrifugação. Após centrifugação, foram retiradas duas alíquotas de 1 mL de soro cada para serem congeladas a -80°C. A análise também foi realizada posteriormente pelo método ELISA.

#### Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados pelo programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences para Windows, versão 17.0, de 2008). Fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de significância ( $p < 0,05$ ) e o intervalo de confiança em 95%. Foram utilizados os seguintes métodos estatísticos: análise de variância (ANOVA One-way F), utilizada para comparação das médias das variáveis que apresentaram distribuição normal e que tinham homogeneidade de variâncias pelo teste de Levene; teste de Tukey, usado como complementação da análise de variância, para comparação das médias das variáveis 2 a 2; teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), utilizado para comparação das distribuições de frequência das variáveis categóricas de amostras independentes. O  $n$  amostral desse estudo foi determinado por uma amostra de conveniência, porém seguiu a ordem de recrutamento, ou seja: os primeiros 39 pacientes em fase aguda das duas instituições participantes, os 40 primeiros crônicos e os 40 controles.

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do HUPE e do INC, onde os pacientes foram recrutados, sob os números 2667/2010 CAEE: 0115.0.228.000-10 e 141.432/2012 CAEE: 09086412.9.1001.5272, respectivamente. Os participantes assinaram o TCLE antes de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

#### Resultados

A idade média foi de  $59,5 \pm 9,7$  anos (variação: 35 a 83 anos), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Nos Grupos I e II houve predomínio do sexo masculino e, no Grupo III, do feminino ( $p = 0,002$ ). Em relação aos fatores de risco da amostra geral, chama atenção a alta incidência de sedentarismo, sobrepeso ou obesidade e hipertensão arterial em todos os grupos.

A Tabela 1 apresenta os fatores de risco para DAC entre os grupos estudados. Observou-se que apenas dislipidemia, ex-tabagismo e sedentarismo apresentaram diferença estatisticamente significativa. Comparado aos demais grupos, o Grupo II apresentou maior prevalência de indivíduos dislipidêmicos; o Grupo III apresentou maior prevalência de indivíduos não tabagistas que os outros grupos; e o Grupo I apresentou maior prevalência de indivíduos sedentários, em comparação aos demais. Não houve relação entre os fatores de risco, etnia ou sexo com os resultados obtidos com os marcadores em todos os grupos analisados.

Tabela 1 – Fatores de risco para DAC entre os grupos estudados

Fatores de risco	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Teste estatístico	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>HAS</b>								
Sim	31	79,5	28	70,0	32	80,0	$\chi^2=1,4$	0,495
Não	8	20,5	12	30,0	8	20,0		
<b>DLP</b>								
Sim	16	41,0	32	80,0	18	45,5	$\chi^2=14,8$	0,001
Não	23	59,0	8	20,0	22	55,0		
<b>DM</b>								
Sim	12	30,8	10	25,0	8	20,0	$\chi^2=1,2$	0,544
Não	27	69,2	30	75,0	32	80,0		
<b>TAB</b>								
Sim	3	7,7	5	12,5	0	0,0	$\chi^2=5$	0,079
Não	36	92,3	35	87,5	40	100,0		
<b>Ex-TAB</b>								
Sim	15	38,5	22	55,0	7	17,5	$\chi^2=12,1$	0,002
Não	24	61,5	18	45,0	33	82,5		
<b>SEDENT</b>								
Sim	38	97,4	31	77,5	31	77,5	$\chi^2=7,7$	0,021
Não	1	2,6	9	22,5	13	22,5		
<b>SOB/OBES</b>								
Sim	30	76,9	31	77,5	27	67,5	$\chi^2=1,3$	0,521
Não	9	23,1	9	22,5	13	32,5		
<b>IRC</b>								
Sim	2	5,1	2	5,0	0	0,0	$\chi^2=2,0$	0,351
Não	37	94,9	38	95,0	40	100,0		

Grupo I: pacientes agudos (SCA); Grupo II: pacientes crônicos (DAC); Grupo III: grupo-controle (com Risk factors para DAC, mas sem lesão coronariana); DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; DM: diabetes melito; TAB: tabagismo; Ex-TAB: ex-tabagismo; SEDENT: sedentarismo; SOB/OBES: sobrepeso/obesidade; IRC: insuficiência renal crônica. Corrigido pelo teste exato de Fisher.

Os valores médios dos marcadores IL-18 e TpP intragrupos e intergrupos são mostrados na Tabela 2.

Em relação às diferenças dos valores médios de IL-18 entre os grupos, observou-se que o Grupo I apresentou valores maiores que os dos demais grupos ( $1325,44 \pm 1860,13$  pg/mL), com significância estatística. Na comparação dois a dois, o Grupo I apresentou média maior que os Grupos II ( $353,81 \pm 273,65$  pg/mL) e III ( $633,25 \pm 993,93$  pg/mL), porém os Grupos II e III apresentaram médias estatisticamente iguais. Os pacientes com instabilidade da doença aterosclerótica apresentaram níveis maiores de IL-18 quando comparados àqueles que tinham lesão coronariana estável ou àqueles que tinham fatores de risco para DAC na ausência de processo aterosclerótico coronariano, o que nos possibilita inferir que o aumento das concentrações de IL-18 pode estar associado a instabilidade da placa aterosclerótica.

Em relação ao biomarcador TpP entre os grupos, observaram-se valores maiores no Grupo I ( $35,86 \pm 28,36$   $\mu$ g/mL, respectivamente,  $p < 0,001$ ) quando comparados aos demais grupos. Na comparação dois a dois, o Grupo I também apresentou média maior que a dos Grupos II ( $25,66 \pm 12,17$   $\mu$ g/mL) e III ( $18,0 \pm 8,45$   $\mu$ g/mL); porém, quando se compararam os Grupos II e III, observou-se que as médias foram estatisticamente iguais (Tabela 2).

## Discussão

A identificação de indivíduos assintomáticos portadores de aterosclerose é fundamental para se instituírem medidas de tratamento e prevenção secundária, como também aqueles com possível evolução mais desfavorável.

Mallat et al.<sup>13</sup> evidenciaram que as concentrações de IL-18 no plasma estão aumentadas nos pacientes com SCA

Tabela 2 – Valores médios dos biomarcadores IL-18 e TpP dos grupos estudados

Biomarcadores	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Teste estatístico	p	Comp 2 a 2
IL-18 (pg/ml)	1325,44 (±1860,13)	353,81 (±273,65)	633,25 (±993,93)	F=6,61	0,002	GI>GII GII=GIII GI>GIII
TpT (µg/mL)	35,86±28,36	25,66±12,17	18,0±8,45	F=9,31	0,000	GI>GII GII=GIII GI>GIII

com ou sem necrose miocárdica, ressaltando também que as concentrações se correlacionam à gravidade da disfunção miocárdica. Estudaram uma casuística de 53 pacientes, admitidos em unidade cardiointensiva com dor torácica e alteração do segmento ST, de forma sequencial; após análise da troponina, esses pacientes foram selecionados para o grupo de AI ou de IAM. Os pacientes pertencentes ao grupo de AI apresentaram valor médio de IL-18 de 214,7 (116,6 a 297,0) pg/mL, e os pertencentes ao grupo de IAM apresentaram valor médio de 164,6 (53,6 a 602,5) pg/mL. Esses pacientes foram comparados a mais dois grupos: um com doença arterial coronariana estável ( $n=9$ ) e outro grupo ( $n=11$ ) sem lesão coronariana (grupo-controle). Observou-se que os valores médios das concentrações de IL-18 no grupo-controle (46,8 [34,2 a 68,2] pg/mL) foram significativamente diferentes daqueles dos pacientes com angina estável (85,7 [56,0 a 157,7] pg/mL,  $p<0,01$ ), sugerindo que as concentrações de IL-18 em pacientes com doença arterial coronariana estável podem estar associadas à presença de doença arterial coronariana avançada. No grupo de pacientes com angina instável, as concentrações médias de IL-18 foram significativamente maiores do que no grupo-controle ( $p<0,001$ ) ou no grupo com angina estável ( $p=0,001$ ). No grupo de pacientes com IAM, as concentrações médias de IL-18 também foram significativamente superiores às do grupo-controle ( $p<0,001$ ) ou do grupo com angina estável ( $p<0,01$ ). As concentrações de IL-18 não diferiram significativamente entre o grupo com angina instável e o grupo com IAM.<sup>13</sup> No mesmo estudo, observou-se que as concentrações séricas de IL-18 estão significativamente correlacionadas à gravidade da disfunção miocárdica, avaliadas pela determinação da fração de ejeção (FE) ventricular; a FE média entre os grupos foi de 55% e os valores médios da IL-18 foram de 46,8 pg/mL para pacientes sem lesão coronariana, 85,7 pg/mL para pacientes com angina estável, 214 pg/mL para aqueles com angina instável e 164,6 pg/mL para pacientes com IAM. Na comparação com os resultados encontrados neste estudo, observou-se que a FE média entre os grupos foi de 65,09%, e os valores médios da concentração de IL-18 foram maiores no Grupo I quando comparados aos do Grupo II e aos do Grupo III, porém nesta população ( $n=119$ ) obteve-se distribuição da função sistólica dentro da normalidade para todos os grupos, sendo que o Grupo I apresentou discreta redução da prevalência de indivíduos com FE normal, sem significado estatístico. Também se observou que as concentrações de IL-18 entre os pacientes com DAC crônica e sem lesão

coronariana foram estatisticamente equivalentes, não se replicando os resultados anteriores.

Blankenberg et al.<sup>14</sup> evidenciaram em seu estudo prospectivo, realizado com uma coorte de 1229 pacientes com doença coronariana documentada e acompanhados pelo tempo médio de 3,9 anos, que 95 pacientes morreram por causas cardiovasculares e que as concentrações médias de IL-18 no soro foram significativamente maiores nos pacientes que tiveram evento cardiovascular fatal do que naqueles que não apresentaram tal evento (68,4 pg/mL  $\times$  58,7 pg/mL,  $p<0,001$ ). Nesse estudo foram incluídos pacientes com angina estável ( $n=855$ ) e pacientes com angina instável ( $n=373$ ) e avaliado o valor preditivo da IL-18 em relação a morte cardiovascular. Observou-se que, em ambos os grupos, houve nítido aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais de acordo com o valor médio da IL-18, porém o grupo dos pacientes com angina instável apresentou valor mais elevado desse marcador. Os autores chamam atenção para essa última análise, pois o grupo de angina instável tem um tamanho amostral menor do que o grupo dos pacientes com angina estável; portanto, o nível de IL-18 no soro pode ser identificado como forte preditor independente de morte por causas cardiovasculares em pacientes com DAC, independentemente do estado clínico à admissão. Esse resultado corrobora fortemente as evidências experimentais de inflamação mediada pela IL-18, possibilitando a aceleração e vulnerabilidade da aterosclerose.<sup>14</sup>

Estudos evidenciam que o aumento da IL-18 no soro está associado também a alguns fatores de risco, como diabetes melito (DM) tipo 2 e síndrome metabólica, além da gravidade da aterosclerose.<sup>15</sup>

Suchanek et al.<sup>16</sup> analisaram o aumento das concentrações de IL-18 no soro em pacientes com DAC e DM tipo 2. Os autores avaliaram um grupo de 130 pacientes com DAC avançada (pelo menos duas lesões coronarianas, uma delas com estenose  $>70\%$ ), tendo sido selecionados 43 com diagnóstico prévio de DM em tratamento e outro grupo com 31 pacientes saudáveis (grupo-controle). Os grupos foram pareados de forma semelhante para idade, IMC, DLP, tabagismo; observou-se maior concentração de IL-18 em pacientes com DAC (463,48  $\pm$  111,7 pg/mL) quando comparados ao grupo-controle (248,99  $\pm$  103,69 pg/mL), porém os pacientes com DAC e DM apresentaram maior concentração de IL-18 quando comparados aos pacientes com DAC sem DM (500 pg/mL  $\times$  430 pg/mL,  $p=0,04$ ). Os mecanismos responsáveis pela elevação da IL-18 em pacientes diabéticos não foram totalmente esclarecidos,

mas acredita-se que controle glicêmico deficiente, nefropatia diabética, obesidade e inflamação sejam considerados possíveis causas para justificar o aumento das concentrações séricas de IL-18 nesse perfil de pacientes.<sup>16</sup> No presente estudo, não se observou diferença estatística significativa quando se comparou o fator de risco DM entre os grupos de pacientes associado ao nível sérico de IL-18, evidenciando que as amostras de pacientes com SCA, DAC crônica e pacientes saudáveis eram semelhantes entre si.

Em estudo observacional semelhante a este, porém com análise prospectiva, 194 pacientes, sendo 75 agudos e 119 crônicos, foram comparados a 68 controles. A análise de células da musculatura lisa da aorta desses pacientes revelou valores maiores para os coronariopatas do que para os controles, e que a IL-18 pode ser um fator de risco independente para DAC.<sup>17</sup>

Em outro estudo com 118 pacientes coronariopatas submetidos a estudo angiográfico, composto por 67 em fase aguda e 51 com angina *pectoris* estável, os valores de IL-18 foram significativamente maiores entre os agudos em comparação aos crônicos, o que está em acordo com os resultados aqui apresentados.<sup>18</sup>

Em relação à formação do trombo, Goetze evidencia a importância do aumento das concentrações de TpP nos pacientes com DAC, destacando a relevância de se ter um marcador de trombose em atividade para fornecimento de informações importante na SCA em curso.<sup>19</sup>

Nesta mesma linha, Mega et al.<sup>20</sup> destacaram o valor prognóstico da TpP em pacientes com SCA, evidenciando que níveis aumentados de TpP estão associados a maior risco de morte e complicações isquêmicas, deixando claro que a incorporação de um marcador de coagulação ativada, como a TpP, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e com fatores de risco para DAC pode oferecer uma análise complementar valiosa na avaliação de risco de SCA. Realizado com 284 pacientes saudáveis e 2349 pacientes com SCA, esse estudo observou que a concentração média de TpP foi maior nos pacientes com SCA ( $8,9 \mu\text{g/mL} \times 3,6 \mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0,001$ ), estando este fato correlacionado a pior prognóstico.<sup>20</sup> No presente estudo, observou-se que a dosagem de TpP foi significativamente maior nos pacientes com diagnóstico de SCA do que naqueles com DAC crônica e no grupo-controle ( $p < 0,001$ ). No entanto, por se tratar de estudo observacional, não houve avaliação prognóstica desses pacientes, o que impossibilitou melhor análise dos desfechos clínicos que pudessem estar correlacionados; faz parte do planejamento, contudo, a avaliação desses dados.

Laurino et al.<sup>21</sup> estudaram uma coorte de 115 pacientes com sintomas sugestivos de IAM com menos de 6 horas de duração a partir do início da dor. Foram dosadas amostras de sangue dos pacientes em 0, 1, 2, 4, 8, 16 e 24 horas após a apresentação para alguns biomarcadores: creatina quinase total (CK total), CK-MB, mioglobina, troponina I e TpP. Os autores observaram aumento significativo das concentrações séricas de TpP em 15 dos 17 pacientes com IAM diagnosticado em 6 horas após início dos sintomas ( $p < 0,001$ ); em 2 dos 8 pacientes que apresentaram IAM após 6 horas do início dos sintomas ( $p < 0,008$ ); em 22 dos 35 pacientes com angina instável ( $p < 0,001$ ); e em 15 dos 30 pacientes com angina

estável ( $p < 0,001$ ) e 3 dos 5 pacientes com fibrilação atrial ( $p < 0,001$ ); em 6 dos 9 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ( $p < 0,001$ ); e em 6 dos 11 pacientes com dor torácica não cardíaca ( $p < 0,001$ ). As concentrações máximas de TpP em pacientes com IAM precederam as dos outros marcadores em 2 a 4 horas.<sup>21</sup> Portanto, a trombose aguda está associada a alterações clínicas significativas, incluindo o IAM. Um teste preciso, rápido e confiável para detecção do trombo seria uma ferramenta inestimável para os médicos no diagnóstico, monitoramento e tratamento dos pacientes com dor torácica aguda.<sup>22</sup>

Estudos evidenciam o valor da TpP na mensuração do processo agudo trombótico, destacando a SCA, e outros relacionam os valores aumentados desse biomarcador na presença de alguns fatores de risco para DAC, tais como HAS e DM, em pacientes sem evidências de SCA. Por favorecerem um estado de hipercoagulabilidade, esses fatores de risco podem estar relacionados a um efeito pró-trombótico e desencadear um processo trombogênico ativo. A presença de DM tipo 2 pode estar associada a aumento dos valores séricos de TpP devido à predisposição desse perfil de pacientes para apresentar disfunção endotelial marcadamente aumentada, além de maior ativação sistêmica da coagulação, provocando alterações transitórias e favorecendo eventos cardíacos agudos.<sup>22,23,24</sup> A presença de HAS também pode conferir um meio hipercoagulável e pró-trombótico e favorecer descompensação aguda da doença arterial coronariana.<sup>23,24</sup> No presente estudo, observou-se que o DM e a HAS não conferiram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, e não tiveram influência no resultado final da dosagem de TpP em relação às diferentes fases da doença coronariana (presença de fator de risco, DAC crônica e SCA). Portanto, o resultado obtido não sofreu influência desses fatores de risco.

#### Limitações do estudo

O *n* amostral é pequeno, representando uma amostra de conveniência, que pode ser atribuído a dois fatores: a seleção dos pacientes realizada em hospitais que não apresentavam unidade de emergência aberta, dificultando a formação do grupo de pacientes agudos. Na análise das médias encontradas de IL-18 e TpP, verificou-se igualdade entre o grupo de pacientes crônicos e o grupo-controle. Fazendo uma avaliação crítica dessa observação, pode-se destacar que não houve realização de exames complementares (p. ex., Doppler de carótidas e vertebrais) ou ultrassonografia intracoronariana para descartar processo aterosclerótico em outros locais, o que poderá ter influenciado nesse resultado, não possibilitando melhor avaliação dos biomarcadores com a cronicidade ou ausência de aterosclerose. Fração de ejeção normal em todos os grupos excluiu pacientes mais graves, o que pode ter influenciado nos resultados. No presente estudo, apesar de se observar que os valores médios de IL-18 e de TpP no soro estavam mais elevados no grupo de pacientes agudos, quando comparado ao grupo com angina estável ou sem lesão coronariana, não se pode fazer uma avaliação prognóstica, tem como objetivo estimular continuidade da pesquisa para confirmar a hipótese e pretendendo fazer acompanhamento anual dos sujeitos desta amostra.

## Conclusões

As concentrações médias de IL-18 e TpP encontram-se elevadas na fase aguda da doença arterial coronariana, sugerindo correlação desse biomarcador com a agudização e instabilidade da síndrome coronariana aguda.

As concentrações médias de IL-8 e TpP foram menores na fase crônica da doença coronariana e nos pacientes do grupo-controle; entretanto, neste estudo observou-se que o grupo crônico e o grupo-controle apresentaram médias estatisticamente equivalentes.

Os resultados não sofreram influência das diferenças de sexo e etnia dos grupos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scherr C, Albuquerque DC; Obtenção de dados: Scherr C, Ataíde

K, Ludmila T, Blanco F, Mangia CM; Análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Scherr C, Albuquerque DC, Ataíde K; Análise estatística: Scherr C, Albuquerque DC, Pozzan R; Obtenção de financiamento: Scherr C, Albuquerque DC, Ludmila T.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Pró Coração.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Carlos Scherr pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

## Referências

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-245.
2. Bouras G, Deftereos S. Editorial (hot topic: cardiovascular disease biomarkers: from tradition to modernity). *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):79-81.
3. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-62.
4. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290(7):932-40.
5. Shah PK. Biomarkers of plaque instability. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(12):547.
6. Nicolletti A, Caligiuri G, Hansson GK. Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality. *J Intern Med*. 2000;247(3):397-405.
7. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res*. 1999;85(8):753-66.
8. Abela OG, Ahsan CH, Alreefi F, Salehi N, Baig I, Janoudi A, et al. Erratum to: plaque rupture and thrombosis: the value of the atherosclerotic rabbit model in defining the mechanism. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(8):52.
9. Mega JL, Morrow DA, Lemos JA, Mohanavelu S, Cannon CP, Sabatine MS. Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2422-9.
10. Hartford M, Wiklund O, Hultén LM, Persson A, Karlsson T, Herlitz J, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(10):2039-46.
11. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, Unlu M, Ay SA, Arslan Z, et al. Inflammatory markers may predict long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2013;125(2):88-9.
12. Opstad TB, Arnesen H, Pettersen AA, Seljeflot I. Combined elevated levels of the proinflammatory cytokines IL-18 and IL-12 are associated with clinical events in patients with coronary artery disease: an observational study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(5):242-8.
13. Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufilets P, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart*. 2002;88(5):467-9.
14. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002;106(1):24-30.
15. Opstad TB, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. Circulating levels of IL-18 are significantly influenced by the IL-18 +183 A/G polymorphism in coronary artery disease patients with diabetes type 2 and the metabolic syndrome: an observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Dec 5;10:110.
16. Suchanek H, Myśliwska J, Siebert J, Wieckiewicz J, Hak Ł, Szyndler K, et al. High serum interleukin-18 concentrations in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Eur Cytokine Netw*. 2005;16(3):177-85.
17. Jin DY, Liu CL, Tang JN, Zhu ZZ, Xuan XX, Zhu XD, et al. Interleukin-18, matrix metalloproteinase-22 and -29 are independent risk factors of human coronary heart disease. 2017;18(8):685-95.
18. Li Q, Kuang Y, Qiu J, Zhang X, Ruan Y, Li Z. The correlation between plasma tissue factor and interleukin 18 and their significance in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15(3):276-82.
19. Goetze JP. Markers of activated coagulation in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2430-1.
20. Mega JL, Morrow DA, Lemos JA, Mohanavelu S, Cannon CP, Sabatine MS. Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2422-9.
21. Laurino JP, Pelletier TE, Eadry R, Kounavis A. Thrombus precursor protein and the measurement of thrombosis in patients with acute chest pain syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 1997;27(5):338-45.
22. Empana JP, Canoui-Poitrine F, Luc G, Juhan-Vague I, Morange P, Arveiler D, et al. Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study. *Eur Heart J*. 2008;29(16):1966-74.
23. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003;107(7):973-7.
24. Lee AJ. The role of rheological and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11(12):767-76.



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

## Aterosclerose e Inflamação: Ainda Muito Caminho a Percorrer

*Atherosclerosis and Inflammation: Still a Long Way to Go*

Ricardo Wang<sup>1,2,3</sup>, Bruno Ramos Nascimento,<sup>1,3</sup> Fernando Carvalho Neuenschwander<sup>2</sup>

Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cardiologia Intervencionista,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Vera Cruz, Departamento de Cardiologia Intervencionista,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital da UNIMEDBH,<sup>3</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Desde os trabalhos iniciais de Russell Ross<sup>1</sup> sobre a importância da inflamação no desenvolvimento, na instabilização e ruptura da placa aterosclerótica, que podem resultar na síndrome coronariana aguda (SCA) ou acidente vascular encefálico, houve crescimento das publicações sobre as vias de ativação, ampliação e perpetuação do processo inflamatório, que vai além do simples entendimento fisiopatológico, mas principalmente em encontrar oportunidades de tratamentos específicos, com intuito de diminuir o chamado “risco residual” (eventos cardiovasculares que ocorrem em pacientes mesmo com níveis de LDL colesterol dentro das metas terapêuticas).<sup>2</sup> Estima-se que aproximadamente 100.000 casos novos de infarto agudo do miocárdio ocorrem por ano no Brasil,<sup>3</sup> segundo dados do DATASUS, se consideramos taxas de mortalidade de 5-10%, é de se esperar que aproximadamente 90.000 pacientes por ano vão para prevenção secundária. Se todos os pacientes receberem dose máxima de estatina, mesmo assim, em torno de 40%<sup>2</sup> ainda apresentam risco residual de eventos, isto é, 36.000 doentes são de alto risco para novos eventos cardiovasculares.

Nesta edição, foi publicado um estudo<sup>4</sup> sobre o papel da Interleucina-18 (IL-18) e proteína precursora da trombina (TpP) na SCA. A TpP é um marcador da ativação do sistema de coagulação, e neste estudo os autores observaram elevação desta proteína nos pacientes com quadro de SCA, fato que corrobora com a importância do sistema de coagulação neste cenário.<sup>5,6</sup> Estudos anatomopatológicos de placas demonstraram que a ruptura da capa fibrótica nem sempre é acompanhada de uma SCA,<sup>6</sup> para uma “tempestade perfeita” é necessário a associação de “placa vulnerável” com “sangue vulnerável” (estado de hipercoagulabilidade).<sup>5</sup> Este estudo corrobora que a TpP pode ser um biomarcador útil para o diagnóstico de SCA.

As interleucinas são moléculas sinalizadora entre células do sistema inflamatório, podendo induzir, proliferar e perpetuar a inflamação, mas também podem modular e

reduzir a inflamação. A IL-18 é produzida pelos macrófagos, em resposta a ao processo de fagocitose e produzido via sistema de caspases, age nas células Th1 estimulando a produção de interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e Interleucina-1 $\beta$ ,<sup>7</sup> e sua elevação na aterosclerose está associada a ruptura de placa.<sup>8</sup> Placas consideradas vulneráveis apresentam núcleo necrótico com presença de grande número de células inflamatórias, principalmente macrófagos. A inflamação age inibindo as células musculares lisas o que acarreta na formação de uma capa fibrosa mais fina, portanto mais propensa à ruptura.

Por ser um estudo transversal, temos a limitação em estabelecer nexos causais, IL-18 causou a SCA ou a SCA causou a elevação da IL-18? Neste contexto, a elevação da IL-18 pode ser secundária a necrose miocárdica como sugerido por Seta et al.,<sup>9</sup> pois durante o processo de necrose miocárdica e reparo há ativação do sistema inflamatório, incluindo os macrófagos. Outra limitação deste estudo, é relacionado a amostra, que além de pequena, foi por conveniência, o que por si, pode ser uma fonte de viés. O grupo controle pode ser problemático, foi selecionado a partir de pacientes submetidos a coronariografia, esta sem evidências de lesão obstrutiva angiográfica (lembramos que por algum motivo estes foram submetidos a um procedimento invasivo). A coronariografia tem limitações em diagnosticar aterosclerose,<sup>10</sup> pois na fase inicial da aterosclerose ocorre o efeito de remodelamento positivo (efeito Glagov); placas com 70% de área total do vaso, podem se apresentar na angiografia com lesão menos 30%.<sup>11</sup> Portanto, a coronariografia não deveria ser utilizada como padrão ouro para afastar aterosclerose. Além disso, é sabido que as placas que mais provocam SCA são placas leves e inflamadas.<sup>5</sup> Estas limitações poderiam explicar os níveis mais elevados (apesar de estatisticamente não significativos) de IL-18 no grupo controle em comparação com pacientes com doença coronariana estável neste estudo (663,25 pg/mL  $\pm$  993,93 versus 353,81 pg/mL  $\pm$  273,65 respectivamente, p = NS).

O bloqueio da IL-18 deve ser usado na prevenção primária? Ou melhorar o remodelamento ventricular pós infarto? Dada a complexidade do sistema imunológico, e sua importância na contenção de processo infecciosos e no sistema de dano-reparo celular, o seu bloqueio pode ter consequências. No caso da IL-18, que é parte do sistema caspase, responsável pelo combate a infecções intracelulares, poderíamos observar o aumento de infecções tais como a tuberculose. No estudo Cantos (Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerosis Disease), no qual o bloqueio da interleucina 1- $\beta$  esteve associado com discreto aumento das taxas de infecção (não significativo), artrite e câncer fatal (estatisticamente significativo).<sup>12</sup> Em relação ao

### Palavras-chave

Aterosclerose; Inflamação; Interleucina-18; Trombose; Doença da Artéria Coronária.

**Correspondência:** Ricardo Wang •  
Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cardiologia Intervencionista – Avenida Alfredo Balena 110, CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil  
E-mail: rwang@terra.com.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200219>

remodelamento, os resultados são conflitantes, bloqueio da Interleucina 1 $\beta$  com anakira foi promissor,<sup>13</sup> mas o bloqueio do fator de necrose tumoral gama aumentou a mortalidade. Em modelos experimentais, ao bloqueio da IL-18, se mostra promissor em melhorar o remodelamento pós infarto.<sup>14</sup>

Apesar do entusiasmo inicial com os resultados do uso de colchicina e canakinumab, os benefícios líquidos ainda são tímidos.<sup>12,15</sup> Por isso da necessidade de investigar outras vias inflamatórias. Ainda temos mais perguntas do que respostas: Qual via bloquear? Quando (prevenção primária ou secundária)? E qual intensidade e por quanto tempo?

## Referências

1. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
2. Ridker Paul M. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-9.
3. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJ, et al. Uso de intervenções baseadas em evidências na síndrome coronária aguda. Subanálise do Registro ACCEPT. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):319-26.
4. Interleucina- 18, proteína precursora do trombo DAC. Papel da interleucina 18 e da proteína precursora do trombo na doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):692-698.
5. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
6. Virmani R, Kolodgie Frank D, Burke Allen P, Farb A, Schwartz Stephen M. Lessons From sudden coronary death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.
7. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, Marchetti C, Carbone S, Abbate A, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med*. 2014 Jun 12;20:221-9.
8. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveller D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men. *Circulation*. 2003;108(20):2453-9.
9. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, Arai M, Sekiguchi K, Yokoyama T, et al. Interleukin 18 in acute myocardial infarction. *Heart*. 2000;84(6):668.
10. Baim D. Coronary Angiography. In: Baim D, ed. *Grossman's Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.187-221.
11. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
13. Frangogiannis NG. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries (Craiova)* 2015 Jan-Mar;3(1):e41.
14. Toldo S, Mezzaroma E, Van Tassell BW, Farkas D, Marchetti C, Voelkel NF, et al. Interleukin-1 $\beta$  blockade improves cardiac remodeling after myocardial infarction without interrupting the inflammasome in the mouse. *Exp Physiol*. 2013;98(3):734-45.
15. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose Myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381(26):2497-505.



## Equilíbrio Dinâmico e Mobilidade Explicam a Qualidade de Vida na ICfEP, Superando Todos os Outros Componentes da Aptidão Física

*Dynamic Balance and Mobility Explain Quality of Life in HFpEF, Outperforming All the Other Physical Fitness Components*

Cristine Schmidt,<sup>1,5</sup> Mário Santos,<sup>2,3</sup> Lucimere Bohn,<sup>1</sup> Bruno Miguel Delgado,<sup>4</sup> Daniel Moreira-Gonçalves,<sup>1</sup> Adelino Leite-Moreira,<sup>5</sup> José Oliveira<sup>1</sup>

Faculdade de Desporto da Universidade do Porto (FADEUP), Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer (CIAFEL),<sup>1</sup> Porto – Portugal  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Unidade de Pesquisa Multidisciplinar em Biomedicina,<sup>2</sup> Porto – Portugal  
Centro Hospitalar do Porto, Departamento de Cardiologia,<sup>3</sup> Porto – Portugal  
Centro Hospitalar do Porto,<sup>4</sup> Porto – Portugal

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Unidade de Investigação Cardiovascular (Unic),<sup>5</sup> Porto - Portugal

### Resumo

**Fundamento:** A aptidão física é um importante determinante da qualidade de vida (QV) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEP). No entanto, ainda não se sabe como os diferentes componentes da aptidão física se relacionam com as dimensões específicas da QV em pacientes com ICfEP.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre diferentes componentes da aptidão física e dimensões da QV em pacientes com ICfEP, e examinar quais componentes da aptidão física foram independentemente associados à QV.

**Métodos:** Os pacientes com ICfEP foram avaliados quanto à aptidão física [equilíbrio dinâmico e mobilidade (“teste 8-feet Up-and-go”), força da parte superior do corpo (Teste de força de prensão manual), aptidão cardiorrespiratória (ACR) (teste de caminhada de 6 minutos) e composição corporal (índice de massa corporal)] e para QV (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire). Uma correlação parcial foi utilizada para verificar a associação entre os componentes da aptidão física e as dimensões da QV. A análise das dimensões dos preditores independentes de QV foi realizada através da análise de regressão linear multivariada *stepwise*. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Tanto a ACR quanto o equilíbrio dinâmico e a mobilidade estão significativamente associados ao escore total e às dimensões físicas da QV ( $p < 0,05$ ), mas apenas o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram concomitantemente associados à dimensão emocional ( $r = 0,597$ ;  $p = 0,004$ ). O equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram associados de forma independente ao escore total ( $\beta = 0,651$ ;  $r^2 = 0,424$ ;  $p = 0,001$ ), e as dimensões física ( $\beta = 0,570$ ;  $r^2 = 0,324$ ;  $p = 0,04$ ) e emocional ( $\beta = 0,611$ ;  $r^2 = 0,337$   $p = 0,002$ ) da QV.

**Conclusão:** Nossos dados sugerem que o equilíbrio dinâmico e a mobilidade avaliam melhor a QV do que a ACR, comumente medida na prática clínica. Ainda não se sabe se as intervenções direcionadas especificamente ao equilíbrio dinâmico e à mobilidade têm diferentes impactos na QV. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):701-707)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Equilíbrio Trabalho-Vida/métodos; Aptidão Física; Qualidade de Vida; Exercícios Respiratórios, Composição Corporal.

### Abstract

**Background:** Physical fitness is an important determinant of quality of life (QoL) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients. However, how the different physical fitness components correlate with the specific dimensions of QoL in HFpEF patients remains unknown.

**Objective:** To evaluate the association between different physical fitness components and QoL dimensions in HFpEF patients, and, assess which physical fitness components were independently associated to QoL.

**Methods:** Patients with HFpEF were assessed for physical fitness [dynamic balance and mobility (8-foot-up-and go test), upper body strength (handgrip), cardiorespiratory fitness (CRF) (6-minute-walking test) and body composition (body mass index)] and for QoL (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire). Partial correlation was used to verify the association between physical fitness components and QoL dimensions. The determination of independent predictors in QoL dimensions was assessed through stepwise multivariate linear regression analysis. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Correspondência:** Cristine Schmidt •

CIAFEL – Faculdade de Desporto da Universidade do Porto. Rua Dr. Plácido da Costa, 91. CEP 4200-450, Porto – Portugal  
E-mail: schmidtcristine@gmail.com

Artigo recebido em 06/02/2019, revisado em 10/06/2019, aceito em 23/06/2019

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190080>

**Results:** Both CRF and dynamic balance and mobility are significantly associated with the total score and physical dimensions of QoL ( $p < 0.05$ ), but only dynamic balance and mobility were concomitantly associated with the emotional dimension ( $r = 0.597$ ;  $p = 0.004$ ). Dynamic balance and mobility were independently associated with total score ( $\beta = 0.651$ ;  $r^2 = 0.424$ ;  $p = 0.001$ ), physical ( $\beta = 0.570$ ;  $r^2 = 0.324$ ;  $p = 0.04$ ) and emotional ( $\beta = 0.611$ ;  $r^2 = 0.373$ ;  $p = 0.002$ ) dimensions of QoL.

**Conclusion:** Our data suggests that dynamic balance and mobility better assess QoL than CRF, which is commonly measured in clinical practice. Whether interventions specifically targeting dynamic balance and mobility have different impacts on QoL remains unknown. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):701-707)

**Keywords:** Heart Failure/physiopathology; Work-Life Balance/methods; Physical Fitness; Quality of Life; Breathing Exercises; Body Composition.

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

## Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é responsável por metade de todos os casos de IC na população do mundo desenvolvido.<sup>1</sup> A manifestação mais comum da doença é a intolerância ao exercício, que afeta a capacidade do paciente de lidar com as atividades da vida diária e reduz sua qualidade de vida (QV).<sup>2</sup> Além disso, a QV está relacionada a desfechos ruins, como maior frequência de readmissão hospitalar e maiores taxas de mortalidade.<sup>3</sup> Apesar de sua alta prevalência e prognóstico ruim, a ICFEP permanece uma doença sem tratamento aprovado que melhore a sobrevida.<sup>4</sup> Portanto, as recomendações atuais para o tratamento desses pacientes destacam a importância de se concentrar em tratamentos eficazes, capazes de aliviar os sintomas e melhorar significativamente a QV.<sup>5</sup>

Níveis reduzidos de aptidão física estão associados à baixa QV em pacientes com ICFEP.<sup>6,7</sup> É importante ressaltar que o treinamento com exercícios mostrou melhora na aptidão física, juntamente com uma melhora nos sintomas e na QV.<sup>6,7</sup> Como a aptidão física e a QV estão relacionadas entre si, concentrar-se na aptidão física com programas de exercícios físicos pode ser uma estratégia eficaz para atingir as recomendações para o manejo de pacientes com ICFEP.<sup>5</sup> Entretanto, a aptidão física é um construto de múltiplos componentes (por exemplo, equilíbrio dinâmico e mobilidade, aptidão muscular, aptidão cardiorrespiratória (ACR) e composição corporal)<sup>8</sup> e, em paralelo, a QV é um construto multidimensional (por exemplo, dimensão geral, emocional e física).<sup>9</sup> Até agora, ainda não se sabe como os diferentes componentes da aptidão física se relacionam com as dimensões específicas da QV em pacientes com ICFEP. Até o momento, foi demonstrado apenas que uma maior ACR está associada a uma melhor QV, principalmente em relação à dimensão física.<sup>7,10</sup> Entretanto, a influência de outros componentes da aptidão física nas dimensões da QV é relativamente desconhecida. Portanto, o esclarecimento dessa questão pode ter implicações clínicas importantes no desenho de programas intervencionistas específicos para pacientes com ICFEP, visando o componente de aptidão física, o qual têm o maior impacto na QV em geral ou em uma de suas dimensões reduzidas.

Portanto, os objetivos do presente estudo são duplos: i) avaliar a associação entre diferentes componentes da aptidão física (ACR, força da parte superior do corpo, equilíbrio dinâmico e mobilidade e composição corporal) e as dimensões da QV (total, física e emocional) em pacientes com ICFEP,

e ii) examinar quais componentes da aptidão física estão independentemente associados a diferentes dimensões da QV nessa população específica.

## Métodos

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado em um hospital público português (Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António, Porto) com uma amostra de conveniência de ICFEP. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de ICFEP de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>11</sup> Os pacientes foram excluídos se apresentassem angina instável, síndrome coronariana aguda como diagnóstico primário, estenose aórtica grave sintomática, embolia pulmonar aguda, miocardite aguda, insuficiência cardíaca descompensada, hipertensão não-controlada, arritmias ventriculares complexas, disfunção renal grave, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, condições médicas ou ortopédicas que impediam a deambulação independente e a realização do teste ergométrico.

Os pacientes potencialmente elegíveis para participar do estudo foram identificados nos prontuários clínicos do departamento de cardiologia do hospital. Um total de 30 pacientes foram convidados por telefone por um cardiologista. Desses, 24 pacientes (17 mulheres e 7 homens) aceitaram participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António (N / S: 2015.125) e atendeu aos padrões éticos da Declaração de Helsinque.

Os dados foram coletados de novembro de 2016 a setembro de 2017 em um único dia no hospital.

### Coleta de dados

#### Pressão sanguínea

Um pesquisador treinado realizou medições da pressão arterial (PA) após 10 minutos em repouso na posição sentada. A PA foi avaliada (Colin, BP 8 800; Critikron, Inc., EUA) em ambos os braços, e o braço com a PA mais alta foi utilizado. PA sistólica e PA diastólica foram calculadas como a média de 3 leituras, com 2 minutos de intervalo entre elas. Leituras adicionais foram realizadas quando as diferenças entre as leituras excederam 5 mmHg.<sup>12</sup>

### Coleta de sangue e testes bioquímicos

O sangue venoso periférico (15 mL) foi coletado em um tubo com EDTA. Os tubos com EDTA foram imediatamente colocados no gelo e deixado para coagular por 30 minutos antes da centrifugação por 15 minutos a 1000xg. O plasma foi dividido em alíquotas e armazenado a -80°C para análise bioquímica. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) foi quantificado em um laboratório certificado utilizando o imunoenensaio de micropartículas por quimiluminescência (ARCHITECT BNP).

### Medidas antropométricas e de composição corporal

A altura corporal (cm) foi medida com o indivíduo na posição ereta, utilizando um estadiômetro (Holtain Ltd., Crymmych, Reino Unido).<sup>13</sup> O peso (kg), índice de massa corporal (IMC;  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ ), massa gorda (%) e massa gorda livre (kg) foram medidos com pacientes vestindo roupas leves, utilizando um analisador eletrônico de composição corporal segmentar (Tanita, BC-418, Tóquio, Japão). A massa gorda e a massa gorda livre foram medidas utilizando impedância bioelétrica. Foi pedido aos pacientes que jejuassem por 10 a 12 horas, evitassem exercícios físicos vigorosos e ingestão de álcool antes de serem submetidos às mensurações. A circunferência da cintura (cm) foi mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no final de uma expiração normal.<sup>14</sup> A obesidade foi determinada como IMC igual ou superior a 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ .<sup>15</sup>

### Classificação funcional

Os pacientes foram classificados pelo médico em subgrupos com base em seus sintomas utilizando a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA). Os sintomas dos pacientes baseiam-se em quanto são limitados durante a atividade física (classe I a IV).<sup>16</sup>

### Avaliação Ecocardiográfica

O ecocardiograma transtorácico na posição supina foi realizado utilizando um aparelho de ultrassonografia cardiovascular modelo Vivid E95® (GE Healthcare). Todas as medidas ecocardiográficas quantitativas foram realizadas por um único avaliador, cego para os resultados das outras avaliações, utilizando uma estação computadorizada de análise *off-line*. O pico da velocidade tecidual diastólica precoce foi medida no anel mitral septal e lateral. A velocidade do influxo mitral foi avaliada por Doppler de onda pulsada no corte apical de 4 câmaras, posicionando o volume da amostra na extremidade dos folhetos mitrais. A razão E/e' foi calculada como a onda E dividida pelas velocidades de e'. A massa do ventrículo esquerdo (VE) foi estimada a partir das dimensões lineares do VE e indexadas à área da superfície corporal, conforme recomendado pelas diretrizes da ESC.<sup>17</sup> A hipertrofia do VE foi definida como a massa do VE indexada à área da superfície corporal (índice de massa do VE)  $>115 \text{ g}/\text{m}^2$  em homens ou  $>95 \text{ g}/\text{m}^2$  em mulheres. Os volumes do VE foram estimados utilizando-se o método de Simpson modificado, usando os cortes apicais de 4 e 2 câmaras, e a fração de ejeção do VE foi derivada dos volumes da maneira padrão. O volume do átrio esquerdo (AE) foi estimado pelo

método dos discos, utilizando os cortes apicais de 4 e 2 câmaras em um quadro de pressão sistólica final anterior à abertura da válvula mitral e foi indexado à área da superfície corporal para derivar o índice de volume do AE.

### Aptidão física

**Equilíbrio e mobilidade dinâmicos.** Foram avaliados através do teste *8-foot up and go* (8FUG).<sup>18</sup> O paciente inicia a avaliação na posição sentada. Após um sinal, o paciente deve se levantar, andar 2,44 m (o equivalente a aproximadamente 2,5 m), dar a volta ao redor de um cone e retornar à posição inicial o mais rápido possível.<sup>18</sup> Os pacientes fizeram duas tentativas de realizar o teste. O tempo (em segundos) para concluir cada tentativa foi medido com um cronômetro e o resultado considerado foi a tentativa com o tempo mais curto.<sup>19</sup>

**Força da parte superior do corpo.** A força de preensão manual (kg) foi medida isometricamente utilizando um dinamômetro *Lafayette Instrument Hand* (Modelo 78010, 78011, Indiana, EUA). Ambos os braços foram medidos três vezes com os pacientes na posição sentada, com o ombro aduzido e rotação neutra, o cotovelo flexionado a 90° e o antebraço e punho em posição neutra. A média entre as tentativas foi utilizada como o escore final para cada braço.<sup>19</sup>

**Aptidão cardiorrespiratória com avaliação das trocas gasosas pulmonares.** Foi avaliada através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), em um corredor desobstruído com 25 m de comprimento. Os participantes foram instruídos a percorrer a distância máxima em 6 minutos. Paradas para descanso eram permitidas quando os pacientes consideravam necessário. O TC6M foi realizado com um analisador de gases portátil (K4b2, Cosmed, Roma, Itália) e um monitor de frequência cardíaca (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). A captação de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ;  $\text{mL}/\text{min}-1/\text{kg}-1$ ) e a frequência cardíaca (FC; bpm) foram medidas direta e continuamente. As medidas respiratórias e de FC foram coletadas respiração-a-respiração e batimento-a-batimento, respectivamente, e, em seguida, os dados foram calculados para obter-se a média com intervalos de 5 s. Os dados foram calculados como a média das medidas obtidas durante a duração total do teste (6 minutos).

### Qualidade de vida relacionada à saúde

A QV relacionada à saúde foi realizada por entrevista utilizando o *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ). O MLHFQ abrange 21 perguntas, cujo objetivo é determinar como a doença afetou as condições físicas, psicológicas e socioeconômicas dos pacientes no mês anterior.<sup>20</sup> As perguntas incluem sintomas e sinais relevantes para a doença, níveis de atividade física, trabalho, interação social, atividade sexual e emoções. O escore total do MLHFQ varia de 0 a 105 (sem comprometimento a comprometimento máximo). Dois outros escores podem ser determinados: a dimensão física (8 itens, 0 a 40) e a dimensão emocional (5 itens, 0 a 25). Um escore maior no MLHFQ significa pior QV. As opções de respostas variam de 0 (nenhum) a 5 (muito), onde 0 representa nenhuma limitação e 105 representa limitação máxima.

## Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis não distribuídas normalmente foram transformadas em logaritmo natural (peso, massa gorda, massa livre de gordura, 8FUG, escore total de MLHFQ, MLHFQ físico e MLHFQ emocional) para análises subsequentes e então transformadas de volta à escala original para fins de clareza. Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Os dados categóricos são apresentados como valores absolutos e porcentagens. A correlação de Pearson foi utilizada para analisar a relação entre os componentes da aptidão física (equilíbrio dinâmico e mobilidade, força da parte superior do corpo, ACR e IMC) para verificar a colinearidade entre as variáveis ( $r > 0,75$ ). A correlação parcial (ajustada por idade, sexo e classe da NYHA) foi utilizada para avaliar a associação entre os componentes da aptidão física e as dimensões da QV. Foi realizada análise de regressão linear multivariada, com seleção gradual de variáveis para determinar a relação entre as dimensões da QV com idade, sexo, classe funcional da NYHA e componentes da aptidão física, identificados como potenciais preditores independentes de QV. A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS 24 (SPSS, EUA), e a significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Característica dos pacientes

As características demográficas e clínicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de  $76 \pm 6$  anos, variando de 59 a 85 anos, e 71% ( $n = 17$ ) eram do sexo feminino. Hipertensão foi a comorbidade mais prevalente ( $n = 22$ , 92%), seguida por dislipidemia ( $n = 17$ , 71%) e obesidade ( $n = 14$ , 58%). Em relação à classe funcional da NYHA, 79% ( $n = 19$ ) de todos os pacientes foram classificados na classe II. A média do BNP foi de  $288,9 \pm 191,5$  pg/mL-1. Em relação à função cardíaca, a fração de ejeção média foi de  $60 \pm 6\%$ , 23% ( $n = 6$ ) dos pacientes apresentaram  $E / e' > 15$ , enquanto 90% ( $n = 22$ ) apresentaram  $LAVI > 34$  mL/m<sup>2</sup>. Todos os pacientes apresentavam hipertrofia ventricular esquerda.

### Qualidade de vida

O escore da escala total do MLHFQ foi de  $26 \pm 24$ , enquanto as subescalas física e emocional do MLHFQ foram de  $12 \pm 13$  e  $5 \pm 7$ , respectivamente.

### Aptidão física

Em geral, a distância no TC6M, o 8FUG e os resultados do teste de preensão manual foram de  $312 \pm 90$  metros,  $10,9 \pm 3,6$  segundos, e  $18,6 \pm 7,1$  kg, respectivamente. O VO<sub>2</sub> médio durante o teste foi de  $11,2 \pm 2,3$  mL/min-1/kg-1. A correlação bivariada entre os componentes da aptidão física mostrou que o teste 8FUG estava inversamente correlacionado com o teste de preensão manual ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,01$ ) e a distância no TC6M ( $r = -0,81$ ;  $p > 0,001$ ) (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes

	Todas (n=24)
<b>Características Sociodemográficas</b>	
Idade (anos)	76 $\pm$ 6,1
Sexo feminino (n) (%)	17 (71%)
<b>Antropometria</b>	
Peso (Kg)	71,8 $\pm$ 15,9
Circunferência da cintura (cm)	100,9 $\pm$ 12,6
Gordura corporal (%)	36,1 $\pm$ 6,5
Massa livre de gordura (kg)	45,4 $\pm$ 9,7
<b>Risk factors, n (%)</b>	
Obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	14 (58%)
Ex-fumante	4 (17%)
Hipertensão	22 (92%)
Dislipidemia	17 (71%)
Diabetes tipo 2	2 (8%)
Pré-diabético	9 (38%)
Fibrilação Atrial	12 (50%)
Fibrilação Atrial (paroxística)	4 (17%)
DPOC	2 (8%)
Apneia obstrutiva do sono	6 (25%)
<b>Sinais clínicos</b>	
FC de repouso (bpm)	72 $\pm$ 16
PAS (mmHg)	136 $\pm$ 19
PAD (mmHg)	70 $\pm$ 14
BNP (pg/mL)	289 $\pm$ 192
NYHA classe II	19 (79%)
NYHA classe III	4 (17%)
<b>Medicamentos (%)</b>	
IECA/BRA	17 (71%)
$\beta$ -Bloqueador	20 (83%)
Diuréticos de alça	18 (75%)
Estatina	16 (67%)
Digoxina	4 (17%)
ARM	2 (8%)
<b>Função Cardíaca</b>	
FEVE (%)	60 $\pm$ 6,3
E/e'	12,2 $\pm$ 3,1
E/A	1,0 $\pm$ 0,5
IMVE (gm/m <sup>2</sup> )	231,3 $\pm$ 94,5
IVAE (mL/m <sup>2</sup> )	44,2 $\pm$ 11,7

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; IECA/BRA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina; ARM: antagonistas dos receptores mineralocorticoides; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; E/e': razão entre velocidade inicial do fluxo mitral e velocidade diastólica inicial do anel mitral; E/A: razão onda diastólica de enchimento inicial/onda de enchimento tardio; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: índice de volume do átrio esquerdo.

Tabela 2 – Correlação bivariada entre parâmetros de aptidão física

	Equilíbrio dinâmico e mobilidade	Força na parte superior do corpo	Aptidão cardiorrespiratória	Composição corporal		
	8FUG	Preensão manual	TC6M	IMC	% MG	MLG
8FUG		-0,478 (0,018) (0,018)	-0,816 (<0,00)	-0,030 (0,888)	0,184 (0,389)	-0,221 (0,299)
Preensão manual	-0,478 (0,018)		0,390 (0,060)	0,017 (0,939)	-0,362 (0,082)	0,284 (0,179)
TC6M	-0,816 (<0,00)	0,390 (0,060)		-0,074 (0,733)	-0,161 (0,453)	0,010 (0,964)
IMC	-0,030 (0,888)	0,017 (0,939)	-0,074 (0,733)		0,566 (0,004)	0,533 (0,007)
MG	0,184 (0,389)	-0,362 (0,082)	-0,161 (0,453)	0,566 (0,004)		-0,258 (0,224)
MLG	-0,221 (0,299)	0,284 (0,179)	0,010 (0,964)	0,533 (0,007)	-0,258 (0,224)	

8FUG: teste 8-foot up and go; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura. Dados são r (p).

### Associação entre aptidão física e qualidade de vida

A correlação parcial entre as dimensões da QV e os componentes da aptidão física é apresentada na Tabela 3. Um melhor escore total do MLHFQ foi diretamente correlacionado com o teste 8FUG ( $r = 0,563$ ;  $p = 0,008$ ) e inversamente correlacionado com o TC6M ( $r = -0,539$ ;  $p = 0,012$ ). Em relação ao MLHFQ físico, este foi diretamente correlacionado com os resultados do teste 8FUG ( $r = 0,529$ ;  $p = 0,014$ ) e inversamente correlacionado com o TC6M ( $r = -0,478$ ;  $p = 0,028$ ). Por fim, o MLHFQ emocional foi diretamente correlacionado com o teste 8FUG ( $r = 0,597$ ;  $p = 0,004$ ).

A tabela 4 mostra a análise de regressão multivariada para as dimensões da QV. Todos os modelos foram ajustados para idade, sexo e classe funcional da NHYA como potenciais fatores de confusão. Para o escore total do MLHFQ, o 8FUG foi o único parâmetro de aptidão física que permaneceu como preditor independente ( $\beta = 0,651$ ;  $p = 0,001$ ). Da mesma forma, para a dimensão física do MLHFQ, o 8FUG foi o único componente da aptidão física que permaneceu como preditor independente ( $\beta = 0,570$ ;  $p = 0,04$ ). Finalmente, para o MLHFQ emocional, o 8FUG foi o único componente da aptidão física que permaneceu como preditor independente ( $\beta = 0,611$ ;  $p = 0,002$ ).

### Discussão

Os dados fornecidos pelo nosso estudo indicam que a aptidão física está positivamente correlacionada com a QV em pacientes com ICPEP. Além disso, o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram os únicos componentes da aptidão física independentemente associados ao escore total da QV e às dimensões física e emocional. Esses achados sugerem que esse componente específico da aptidão física supera a ACR na avaliação da QV dos pacientes com ICPEP. Além disso, destaca a necessidade de estudar intervenções visando especificamente esses componentes de condicionamento físico para aumentar os ganhos de QV.

Apesar da alta prevalência e do prognóstico ruim da ICPEP, terapias baseadas em evidências ainda precisam ser desenvolvidas para reduzir de forma efetiva a morbidade ou a mortalidade.<sup>4,5</sup> Esses pacientes geralmente são caracterizados

por baixa QV21 e as diretrizes atuais de tratamento destacam a importância de se melhorar o bem-estar dos pacientes.<sup>5</sup> A aptidão física é um constructo com múltiplos componentes<sup>8</sup> e vários estudos demonstram que é um dos principais determinantes da QV na ICPEP.<sup>6,7</sup> Nossos resultados corroboram esse achado, uma vez que observamos que o escore total da QV correlacionava-se fortemente com a aptidão física (por exemplo, equilíbrio dinâmico e mobilidade e ACR) em pacientes com ICPEP.

Como a aptidão física pode influenciar a QV, estratégias direcionadas à aptidão física podem potencialmente melhorar a QV, independentemente de outros benefícios à saúde.<sup>22</sup> Uma metanálise recente mostrou que a combinação de treinamento físico de resistência com medicamentos cardiovasculares fornece uma melhora clinicamente relevante na capacidade de exercício e QV em pacientes com ICPEP.<sup>23</sup> Entretanto, a aptidão física e a QV são constructos multicomponentes e multidimensionais, respectivamente, e é crucial determinar qual dimensão/componente está melhor relacionado entre si para maximizar possíveis melhorias na QV.

Estudos anteriores demonstraram que a ACR está principalmente associada à dimensão física, mas não necessariamente ao escore total ou dimensão emocional da QV.<sup>7,10</sup> Observamos que a ACR (avaliada pelo TC6M) e o equilíbrio dinâmico e mobilidade (avaliado pelo teste 8FUG) foram ambos associados às dimensões físicas da QV. Além disso, o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram o único componente da aptidão física associado à dimensão emocional da QV, enquanto a força da parte superior do corpo (avaliada pelo Teste de força de preensão manual) e a composição corporal não foram associadas a nenhuma dimensão. Além disso, análises multivariadas mostraram que o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram o único componente da aptidão física independentemente associado a todas as dimensões da QV, explicando 42% de variação no escore total da QV, 32% da dimensão física e 37% da dimensão emocional da QV. Assim, de todos os componentes da aptidão física, o equilíbrio dinâmico e a mobilidade parecem ser os que melhor avaliam a QV em pacientes com ICPEP.

Coletivamente, nossos dados sugerem que a melhora do componente específico da aptidão física do equilíbrio

Tabela 3 – Correlação parcial entre dimensões da qualidade de vida com componentes da aptidão física

	Equilíbrio dinâmico e mobilidade	Força na parte superior do corpo	Aptidão cardiorrespiratória	Composição corporal		
	8FUG	Teste de preensão manual	TC6M	IMC	% MG	MLG
<b>MLHFQ total</b>	0,563 (0,008)	-0,118 (0,611)	-0,539 (0,012)	0,208 (0,366)	-0,012 (0,957)	0,372 (0,097)
<b>MLHFQ físico</b>	0,529 (0,014)	-0,261 (0,254)	-0,478 (0,028)	0,260 (0,255)	-0,027 (0,909)	0,353 (0,116)
<b>MLHFQ emocional</b>	0,597 (0,004)	-0,023 (0,919)	-0,394 (0,077)	0,199 (0,388)	0,002 (0,993)	0,297 (0,191)

Ajustado por idade, sexo e classe funcional da NYHA. 8FUG: teste 8-foot up and go; TC6M: teste de caminhada de seis minutos. IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Os dados são r (p).

Tabela 4 – Análise de regressão *stepwise*, avaliando quais componentes da aptidão física foram independentemente associados à dimensão específica da qualidade de vida

	$\beta$	B	R <sup>2</sup>	p
<b>MLHFQ total</b>				
Ln 8FUG	0,651	5,015	0,424	0,001
<b>MLHFQ físico</b>				
Ln 8FUG	0,570	3,788	0,324	0,040
<b>MLHFQ emocional</b>				
Ln 8FUG	0,611	3,003	0,373	0,002

Ln 8FUG: logaritmo natural do teste 8-foot up and go; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire;  $\beta$ : coeficiente de regressão padronizado; B: coeficiente de regressão não padronizado; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação ajustado.

dinâmico e da mobilidade proporcionará, eventualmente, uma maior melhora na QV. O teste 8FUG reflete as demandas específicas de atividades como levantar-se de uma posição sentada, caminhar pequenas distâncias, voltar, parar e sentar-se.<sup>24</sup> Isso pode ser explicado pela ampla gama de habilidades físicas, incluindo menor força corporal, equilíbrio dinâmico, capacidade de caminhar, agilidade e velocidade da marcha<sup>8</sup> envolvidas no teste 8FUG. Essas habilidades também são necessárias nas tarefas diárias normais de uma vida independente e autônoma, especialmente em idosos.<sup>25</sup> Estudos futuros (por exemplo, programas de treinamento longitudinal) devem avaliar se um programa de treinamento físico concentrado no aprimoramento das habilidades motoras (por exemplo, equilíbrio dinâmico e mobilidade) pode melhorar os componentes físicos e emocionais da QV na ICFEP em comparação com os padrões atuais.

#### Limitações do estudo

O pequeno tamanho da amostra, o desenho transversal e de conveniência de nosso estudo limitam a generalização de nossos resultados. Apesar disso, nossa amostra reúne as características clínicas usuais da população com ICFEP relatadas em grandes estudos,<sup>5</sup> com maior prevalência de mulheres idosas e maior prevalência de comorbidades. Mais estudos prospectivos de coorte com um tamanho amostral maior são necessários para fortalecer ou refutar nossas conclusões de que o equilíbrio dinâmico e a mobilidade são mais eficientes para avaliar a QV dos pacientes com ICFEP.

## Conclusão

No geral, nossos achados indicam que tanto a ACR quanto o equilíbrio dinâmico e a mobilidade estão diretamente associados ao escore total e às dimensões físicas da QV em pacientes com ICFEP, mas apenas o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram associados concomitantemente à dimensão emocional. Análises multivariadas revelaram que o equilíbrio dinâmico e a mobilidade superam a ACR na análise da QV de pacientes com ICFEP. Além disso, nossos dados sugerem que direcionar o tratamento especificamente para a agilidade e o equilíbrio motor pode ser uma estratégia importante para aprimorar os ganhos de QV em todas as dimensões.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e obtenção de financiamento: Schmidt C, Santos M, Moreira-Gonçalves D, Leite-Moreira A, Oliveira J; Obtenção de dados: Schmidt C, Santos M, Bohn L, Delgado BM, Moreira-Gonçalves D; Análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schmidt C, Santos M, Bohn L, Delgado BM, Moreira-Gonçalves D, Leite-Moreira A, Oliveira J; Análise estatística: Schmidt C, Santos M, Bohn L, Delgado BM, Moreira-Gonçalves D, Oliveira J.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

CIAFEL recebeu apoio da FCT através do financiamento [UID/DTP/00617/2019]. A UniC é financiada pela FCT através do financiamento [UID/IC/00051/2019] e [UID/DTP/00617/2019]. Este trabalho foi financiado pelos projetos [PTDC/MEC-CAR/30011/2017] [POCI-01-0145FEDER-030011]. Cristine Schmidt recebeu financiamento individual da CAPES [BEX 0554/14-6].

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Cristine Schmidt pela Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Hospitalar do Porto/HSA sob o número de protocolo 2015-125. 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. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602.
2. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kocksamper A, Dungen HD, Duvinage A, et al. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2011;161(4):797-804.
3. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, Garcia AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1274-9.
4. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1676-86.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
6. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(5):582-93.
7. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):659-67.
8. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*. 2013;53(2):255-67.
9. The World Health Organization Quality of Life Assessment Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569-85.
10. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.
12. Mancia G, Grassi G, Redon J. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
13. Lohman TG, A.F. Roche, and R. Martorell. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
14. Riley L, Guthold R, Cowan M, Savin S, Bhatti L, Armstrong T, et al. The World Health Organization STEPwise Approach to Noncommunicable Disease Risk-Factor Surveillance: Methods, Challenges, and Opportunities. *Am J Public Health*. 2016;106(1):74-8.
15. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:1-253.
16. Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9 ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994. 253-6 p.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
18. Jones CJ, & Rikli, R. E. Measuring functional. *The Journal on active aging*. 2002;1:24-30.
19. MacDermid J, Solomon G, Valdes KU. Clinical Assessment Recommendations: American Society of Hand Therapists; 2015.
20. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-25.
21. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):1013-8.
22. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40.
23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):78-85.
24. Wall JC, Bell C, Campbell S, Davis J. The Timed Get-up-and-Go test revisited: measurement of the component tasks. *J Rehabil Res Dev*. 2000;37(1):109-13.
25. Mlinac ME, Feng MC. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(6):506-16.



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

## É Hora de Incluir o Treinamento de Equilíbrio nos Programas de Reabilitação Cardíaca de Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

*Time to Include Balance Training in the Cardiac Rehabilitation Programs of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

Fernando Ribeiro<sup>1</sup> 

Instituto de Biomedicina (iBiMED) - Escola Superior de Saúde - Universidade de Aveiro,<sup>1</sup> Aveiro – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: *Equilíbrio Dinâmico e Mobilidade Explicam a Qualidade de Vida na ICfEP, Superando Todos os Outros Componentes da Aptidão Física*

O ônus da insuficiência cardíaca exerce um impacto pessoal, social e econômico significativo, não apenas nos pacientes e suas famílias, mas também na sociedade (incluindo os sistemas de saúde). A insuficiência cardíaca é uma condição crônica e progressiva que afeta um grande número de indivíduos em todo o mundo (> 37,7 milhões de casos estimados em 2010).<sup>1</sup> É caracterizada por sintomas típicos (por exemplo, falta de ar e fadiga) que podem ser acompanhados por sinais (por exemplo, edema periférico) causados por anormalidades cardíacas – estruturais e /ou funcionais –, resultando em débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o estresse.<sup>2</sup> A insuficiência cardíaca foi categorizada em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp), intermediária (ICFem) e reduzida (ICFer), de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.<sup>2</sup>

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada tornou-se um fenótipo cada vez mais reconhecido; apesar de ser considerada uma condição que afeta principalmente indivíduos idosos, representa aproximadamente metade de todos os casos de insuficiência cardíaca.<sup>3,4</sup> Apesar das terapias farmacológicas e dos dispositivos disponíveis, o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca, qualidade de vida e sobrevivência em 5 anos permanecem ruins<sup>5</sup> e similares em todas as categorias de insuficiência cardíaca.<sup>4,6</sup>

A insuficiência cardíaca é uma causa frequente de hospitalização, principalmente em idosos.<sup>7</sup> Indivíduos idosos com insuficiência cardíaca hospitalizados por causas cardiovasculares, como insuficiência cardíaca descompensada aguda, são geralmente frágeis e apresentam baixa qualidade de vida e comprometimentos graves em vários componentes da aptidão física, incluindo capacidade de exercício, força muscular, equilíbrio e mobilidade.<sup>8</sup> Essas deficiências podem

ajudar a explicar por que as hospitalizações de pacientes com ICfEp estão frequentemente relacionadas a causas não cardiovasculares.<sup>9</sup> Menor aptidão física, comprometimento do equilíbrio e da mobilidade funcional, e o uso de alguns medicamentos (por exemplo, digoxina) aumenta o risco de quedas em pacientes idosos com insuficiência cardíaca. Foi relatada não apenas uma associação entre insuficiência cardíaca e aumento do risco de queda, mas também uma taxa de queda muito maior (43%) em pacientes com insuficiência cardíaca em comparação com pacientes com doença arterial coronariana (34%) ou diabetes mellitus (28%).<sup>10,11</sup>

A aptidão física é um construto de atributos relacionados à saúde (composição corporal, resistência cardiorrespiratória, flexibilidade, resistência muscular, força) e relacionados ao desempenho desportivo (equilíbrio, agilidade e coordenação, velocidade e tempo de reação) que se refere à habilidade de nossos sistemas corporais em trabalhar juntos de forma eficiente. Nesta edição da revista, Schmidt et al.<sup>12</sup> exploram essa questão em uma coorte de pacientes idosos (média de idade: 76 ± 6 anos) com ICfEp. Os autores avaliaram a associação entre diferentes componentes da aptidão física – capacidade de exercício, força de preensão manual, equilíbrio dinâmico e mobilidade e composição corporal – e as dimensões da qualidade de vida de pacientes com ICfEp. Eles também avaliaram quais componentes da aptidão física eram independentemente associados à qualidade de vida relacionada à saúde. Os autores realizaram um estudo transversal com uma amostra de conveniência de 24 pacientes (17 mulheres e 7 homens), 79% deles com classe funcional II da *New York Heart Association* (NYHA) (n = 19) e apenas quatro pacientes (21%) com classe funcional III da NYHA. Eles encontraram uma associação significativa entre a distância atingida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) (capacidade de exercício) e o escore no teste *8-foot Up and Go* (equilíbrio dinâmico e mobilidade) com o escore total e a dimensão física do *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (qualidade de vida relacionada à saúde), mas apenas o equilíbrio dinâmico e a mobilidade foram concomitantemente associados à dimensão emocional. Curiosamente, apenas o desempenho no teste *8-foot Up and Go* (equilíbrio dinâmico e mobilidade) foi associado à qualidade de vida – escore total, dimensões físicas e emocionais – após o ajuste para idade, sexo e classe funcional da NYHA. Os pacientes com melhor equilíbrio também relataram melhor qualidade de vida. Neste estudo,

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia, Reabilitação Cardíaca; Volume Sistólico; Débito Cardíaco; Hospitalização.

**Correspondência:** Fernando Ribeiro •  
Universidade de Aveiro - Edifício 30 Agrad do Crasto - Campus Universitário de Santiago. 3810-193, Aveiro – Portugal  
E-mail: fernando.ribeiro@ua.pt

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200157>

o pico de consumo de oxigênio durante o teste de exercício cardiopulmonar não foi avaliado e, portanto, não é possível determinar se existe uma associação entre uma medida máxima ou limitada por sintomas da capacidade de exercício e qualidade de vida, bem como se o equilíbrio ainda está associado à qualidade de vida ao controlar também o consumo máximo de oxigênio. Apesar do pequeno tamanho amostral predominantemente composto por mulheres (71%) com comprometimento funcional leve e a amostragem por conveniência, este estudo gerou dados interessantes que podem ser utilizados para informar futuros e maiores estudos nessa área. Uma análise secundária dos estudos RELAX e NEAT-HFpEF, recentemente publicada,<sup>13</sup> avaliou diferenças de sexo na capacidade de exercício (TC6M) e na qualidade de vida (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*) em 323 pacientes com ICfEp (158 homens e 165 mulheres) e encontrou diferentes determinantes da qualidade de vida entre mulheres e homens. Curiosamente, a qualidade de vida foi associada à disfunção diastólica, cardiopatia isquêmica e capacidade de exercício em homens, enquanto em mulheres, somente o índice de massa corporal e a idade predizem a qualidade de vida.

O equilíbrio dinâmico e a mobilidade poderiam ser um dos determinantes da qualidade de vida em mulheres com ICfEp? O estudo de Schmidt et al.,<sup>12</sup> deu alguns esclarecimentos a respeito dessa questão, pois recrutou uma amostra composta predominantemente por mulheres (71%), utilizaram as mesmas ferramentas para avaliar a qualidade de vida e a capacidade de exercício e concluíram que o equilíbrio dinâmico e a mobilidade superam a capacidade de exercício na avaliação da qualidade de vida em pacientes com ICfEp. Coletivamente, esses achados reforçam a importância da realização de estudos em mulheres com ICfEp para identificar determinantes de sua qualidade de vida.

As altas taxas de mortalidade, morbidade, rehospitalização cardiovascular e por insuficiência cardíaca e uso e custos de assistência médica associados ao aumento da prevalência de insuficiência cardíaca sinalizam claramente a necessidade de melhorar as estratégias de tratamento. O estudo de Schmidt et al.,<sup>12</sup> certamente deixa o leitor com a sensação de que há um aspecto importante do cuidado médico em ICfEp que pode estar faltando em pacientes idosos. Como um preditor independente de qualidade de vida, todos os pacientes idosos devem ser testados quanto a equilíbrio dinâmico e mobilidade? Os déficits de equilíbrio são potencialmente

tratáveis, e a identificação e o tratamento desses déficits podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Uma investigação mais detalhada com maior tamanho de amostra é necessária para fortalecer ou refutar as conclusões de Schmidt et al.,<sup>12</sup> e ajudar os médicos a decidir se testam ou não o equilíbrio diariamente.

O estudo de Schmidt et al.,<sup>12</sup> ao sugerir o equilíbrio dinâmico e a mobilidade como os determinantes mais importantes da qualidade de vida (dimensões física e emocional), levanta também outra questão pertinente: é hora de incluir o treinamento de equilíbrio nos programas de reabilitação cardíaca de pacientes com ICfEp? A reabilitação cardíaca baseada no exercício é uma recomendação da classe 1A para pacientes com insuficiência cardíaca;<sup>2</sup> em pacientes com ICfEp os benefícios são multidimensionais; por exemplo, um programa de reabilitação cardíaca baseado em exercício melhora a capacidade de exercício, a função diastólica e a qualidade de vida.<sup>14-16</sup> Entretanto, os programas tradicionais de reabilitação cardíaca não abordam completamente as deficiências funcionais de múltiplos domínios, comuns em pacientes idosos com ICfEp, particularmente aquelas relacionadas a equilíbrio e mobilidade funcional. A resposta à pergunta acima mencionada pode ser dada em estudos que avaliem o impacto de programas de reabilitação cardíaca de múltiplos domínios, projetados para também melhorar o equilíbrio e a mobilidade funcional (além de outros objetivos, como melhorar a capacidade de exercício) administrados por uma equipe multidisciplinar; e avaliar se um programa que engloba exercícios específicos de equilíbrio e mobilidade funcional, além de exercícios aeróbicos e de resistência, é mais eficaz para melhorar o equilíbrio e a qualidade de vida, diminuir o risco e a taxa de quedas e reduzir as hospitalizações cardiovasculares e não cardiovasculares.

Em resumo, a atual contribuição de Schmidt et al.,<sup>12</sup> nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, aumenta a conscientização e fornece evidências para indicar a avaliação do equilíbrio dinâmico e da mobilidade em pacientes idosos com ICfEp. Entretanto, antes que isso seja implementado na rotina clínica, seus achados precisam ser fortalecidos em estudos futuros.

### Agradecimentos

O iBiMED é uma unidade de pesquisa apoiada pela Fundação Portuguesa de Ciência e Tecnologia (REF: UID/BIM/04501/2020) e fundos FEDER / Compete2020.

## Referências

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2163-96.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8): 891-975.
3. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005; 47(5): 320-32.
4. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86.

5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Berry JD, Blaha MJ, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): e28-e292.
6. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen Z, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014; 168(5):721-30.
7. Chen J, Dharmarajan K, Wang Y, Krumholz HM. National trends in heart failure hospital stay rates, 2001 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(10):1078-88.
8. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, O'Connor CM, Duncan P, Eggebeen JD, et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients  $\geq 60$  Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2016;117(12):1953-8.
9. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 996-1004.
10. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3) 57: 511-6.
11. Lee K, Pressler SJ, Titler M. Falls in Patients With Heart Failure: A Systematic Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2016; 31(6): 555-61.
12. Schmidt C, Santos M, Bohn L, Delgado BM, Moreira-Gonçalves D, Leite-Moreira A, Oliveira J. Equilíbrio Dinâmico e Mobilidade Explicam a Qualidade de Vida na ICFEP, Superando Todos os Outros Componentes da Aptidão Física. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(4):701-707.
13. Honigberg MC, Lau ES, Jones AD, Coles A, Redfield MM, Lewis GD, et al. Sex Differences in Exercise Capacity and Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: a Secondary Analysis of the RELAX and NEAT-HFpEF Trials. *J Card Fail*. 2020 ;28(3):276-80.
14. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise Training Improves Diastolic Function in Heart Failure Patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(5):776-85.
15. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
16. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(5): 582-93.



## Ausência de Descenso da Pressão Arterial Detectada pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Pacientes com Doença de Chagas Aguda Transmitida por Via Oral

*Absence of Nocturnal Fall in Blood Pressure Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Acute Chagas Disease Patients with Oral Infection*

Dilma do S. M. de Souza,<sup>1</sup> Céres Larissa Barbosa de Oliveira,<sup>1</sup> Brenda Gonçalves Maciel,<sup>1</sup> Maria Tereza Figueiredo,<sup>1</sup> Henrique Tria Bianco,<sup>2</sup> Francisco A. H. Fonseca,<sup>2</sup> Maria Cristina Izar,<sup>2</sup> Rui M. S. Póvoa<sup>2</sup>

Universidade Federal do Pará,<sup>1</sup> Belém, PA - Brasil

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,<sup>2</sup> São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O acometimento do sistema nervoso autônomo é um dos mecanismos propostos para explicar a progressão da lesão miocárdica na doença de Chagas. Evidências indicam alterações do sistema nervoso simpático e parassimpático desde a fase aguda, e estudos são necessários para se entender os aspectos fisiopatológicos e o valor prognóstico dessas alterações.

**Objetivo:** Analisar o comportamento da pressão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes normotensos com doença de Chagas aguda (DCA) sem envolvimento cardíaco aparente, e a influência da infecção no descenso fisiológico do sono.

**Métodos:** Foi realizado a MAPA em 54 pacientes com DCA e utilizado um grupo controle de 54 indivíduos normotensos, pareados para idade e sexo. O nível de significância adotado foi para um erro tipo I (alfa) de 5%.

**Resultados:** Em um total de 54 pacientes com DCA ocorreu ausência de descenso sistólico do sono em 74,0%\*, ausência de descenso diastólico do sono em 53,7%\*, e ausência de descenso sistólico e diastólico do sono (51,8%)\*, (\*p<0,05). Em 12,9% ocorreu ascensão sistólica da pressão no sono e em 18,5% ascensão diastólica (p<0,05).

**Conclusão:** Em pacientes com Doença de Chagas aguda, houve ausência significativa do descenso fisiológico da pressão arterial durante o sono, tanto da pressão arterial sistólica quanto a diastólica, e alguns pacientes apresentaram ascensão noturna desses parâmetros. Esses achados sugerem alterações autonômicas na doença de Chagas desde a fase aguda. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):711-715)

**Palavras-chave:** Doença de Chagas/fisiopatologia; Pressão Arterial/fisiologia; Sistema Nervoso Autônomo/fisiologia; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial/métodos; Hipertensão.

### Abstract

**Background:** The involvement of the autonomic nervous system is one of the mechanisms proposed to explain the progression of myocardial lesion in Chagas disease. Evidences have shown changes in sympathetic and parasympathetic nervous system since the acute phase of the disease, and studies to clarify the pathophysiological and prognostic value of these changes are needed.

**Objectives:** To assess blood pressure profile by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive patients with acute Chagas disease (ACD) without apparent cardiac damage, and the influence of the infection on nocturnal blood pressure fall.

**Methods:** ABPM was performed with 54 patients with ACD and a control group composed of 54 age- and sex-matched normotensive individuals. The alpha level of significance (type I error rate) was set at 5%.

**Results:** In the total of 54 patients, 74.0% did not show nocturnal fall in systolic blood pressure, 53.7% did not show nocturnal fall in diastolic blood pressure, and lack of both nocturnal fall in SBP and DBP was observed in 51.8% (\*p<0.05). In 12.9% of patients, there was an increase in SBP and in 18.5% increase in DBP (p<0.05).

**Correspondência:** Henrique Tria Bianco •

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina - Rua Loefgren, 1350 CEP 04040-001, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 26/02/2019, revisado em 09/06/2020, aceito em 23/06/2020

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20190143>

**Conclusions:** In patients with acute Chagas disease, a significant absence of the physiological fall in both systolic and diastolic blood pressure was observed during sleep, and some of the patients showed nocturnal increase in these parameters. These findings suggest autonomic changes in the acute phase of Chagas disease. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):711-715)

**Keywords:** Chagas Disease/physiopathology; Blood Pressure/physiology; Autonomic Nervous System/physiology; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory/methods; Hypertension.

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

## Introdução

A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). A doença é endêmica em 21 países latino-americanos e gera alto impacto social dada sua morbimortalidade elevada. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que haja de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas em todo mundo, grande parcela delas na América Latina.<sup>1</sup> A forma clássica de transmissão vetorial ao homem vem diminuindo em zonas endêmicas na América Latina devido às iniciativas de controle da infecção. Porém, o desmatamento intenso na região Amazônica, associado às migrações populacionais provocam mudanças do cenário epidemiológico, ocorrendo aumento expressivo da transmissão oral.<sup>2</sup>

Na transmissão por via oral, a apresentação clínica mais frequente da fase aguda inclui síndrome febril prolongada, frequentemente relacionada com surtos de microepidemia familiar, e diversos sintomas inespecíficos, característicos da forma vetorial, porém com maior morbidade e mortalidade.<sup>3-5</sup> Na forma crônica da doença de Chagas encontramos, na maioria dos pacientes, importantes alterações no sistema autônomo, com aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática; entretanto, à luz do atual conhecimento, são desconhecidas as possíveis alterações autonômicas durante o acometimento agudo. Muitos pacientes apresentam alterações na pressão arterial (PA), e a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) revela alterações na pressão arterial durante o sono, principalmente no descenso. Nos pacientes não chagásicos este evento tem sido interpretado como sinal de disautonomia e possível preditor de risco cardiovascular.<sup>6</sup> Em vista do declínio fisiológico da PA durante o sono estar relacionado com a regulação autonômica, é importante a MAPA na doença de Chagas aguda (DCA) para uma melhor compreensão do comportamento pressórico, sobretudo no período do sono. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento da PA em pacientes com DCA, por meio da MAPA.

## Métodos

Este foi um estudo de centro único realizado em hospital universitário. Foi realizada a MAPA em 54 pacientes (amostragem por conveniência) com DCA por contaminação oral, atendidos em ambulatório de referência em doenças infecciosas e parasitárias e um grupo controle com 54 participantes saudáveis, pareados por idade e gênero. O objetivo da utilização de um grupo controle neste estudo foi avaliar a prevalência da ausência do descenso noturno na população sem comorbidades, tendo em vista que essa variável não foi estudada na população brasileira. Os

participantes eram saudáveis e sem nenhuma queixa ou história de qualquer doença, com exame clínico normal e sem uso de nenhuma medicação no período basal. Todos os participantes, ou representantes legais assinaram termo de consentimento informado.

Foi utilizado para a monitorização da pressão arterial o aparelho da marca Dyna-MAPA®. Os critérios de inclusão foram: pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DCA utilizando-se o critério clínico, parasitológico e/ou sorológico positivo somado ao vínculo epidemiológico de acordo com protocolo do ministério da saúde, disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas>. Os critérios de exclusão foram: presença de diabetes mellitus, doenças neurológicas, hipertensão arterial, doença cardiovascular prévia, outras infecções em curso, distúrbio hematológicos como anemia, uso de drogas ilícitas, doenças com comprometimento da função renal, disfunções de tireoide, gravidez, alcoolismo ou outras alterações sistêmicas de relevância. Para o grupo controle foram analisadas as MAPAs de indivíduos normotensos. O exame foi solicitado não por suspeita de hipertensão, e sim para avaliação periódica de saúde. Não foram incluídos pacientes com qualquer tipo de doença cardíaca.

Foram avaliadas as seguintes variáveis pela MAPA: pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no período de 24 horas, na vigília e no período do sono, e descenso do sono. O descenso fisiológico para a PAS e PAD foi considerado quando houvesse redução  $\geq 10\%$  na média dos valores registrados no período de vigília. Considerou-se como período de vigília na MAPA o período entre 8 horas às 20 horas e período de sono entre 20 horas e 8 horas do dia seguinte, de acordo com as recomendações das Diretrizes Brasileiras de MAPA e Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III) de 2011.<sup>7</sup>

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob Nº CAAE 01278918.4.00000017, e foi conduzido atendendo a resolução 466/12 e de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

## Análise estatística

Na análise estatística foi utilizado o teste do qui-quadrado para comparação dos indivíduos que não apresentaram descenso noturno da PA entre o grupo de pacientes versus grupo controle. Considerou-se o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências, número absoluto e porcentagens. Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão. Utilizaram-se o

teste de Kolmogorov-Smirnov e a inspeção de normalidade por histograma, assim como a curtose e nível de assimetria. A análise estatística foi realizada com o SPSS 23.0 para Windows (IBM Corp. Lançado em 2015, IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 23.0, Armonk, NY: IBM Corp).

## Resultados

No total de 54 pacientes com infecção aguda por *T. cruzi*, a idade média foi de  $36,2 \pm 10,4$  anos, onde 30 eram mulheres (idade média  $34,7 \pm 19,0$  anos) e 24 homens (idade média  $38,3 \pm 19,7$  anos).

A MAPA revelou que 40 pacientes (74,0%) apresentavam ausência de descenso sistólico do sono, sendo que 29 (53,7%) não apresentavam descenso diastólico. A ausência concomitante de descenso sistólico e diastólico ocorreu em 29 pacientes (53,7%); 7 (12,9%) apresentaram ascensão noturna da PAS e 10 (18,5%) pacientes da PAD.

Como pode ser visto na Tabela 1, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para as médias das pressões sistólicas e diastólicas nas 24 h, na vigília e no sono dos pacientes com DCA e do grupo controle. Na Tabela 2, encontramos diferenças significativas quando comparamos o grupo de pacientes ao grupo controle, notadamente na variável descenso sistólico e diastólico do sono, em ambos os sexos.

## Discussão

Na fase crônica da doença de Chagas, as alterações do sistema nervoso autônomo são bem conhecidas, caracterizadas por perda neuronal e lesão do sistema parassimpático, com consequente aumento da atividade simpática.<sup>8</sup>

Estudos realizados em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas demonstraram predominância de atividade parassimpática, a qual foi correlacionada com disfunção autonômica.<sup>9</sup> Resultados de um interessante estudo apontaram para a existência de uma relação entre as alterações na modulação autonômica e a função endotelial em pacientes com a DCA.<sup>10</sup> Lesões do sistema nervoso central foram observadas em estudos anatomopatológicos de paciente com DCA, sendo descritas lesões sistêmicas e à distância ocasionada pelo parasita em células ganglionares.<sup>11,12</sup> Em todas as fases da doença de Chagas pode-se demonstrar o acometimento do sistema nervoso autônomo, e as alterações do controle autonômico parassimpático não foram correlacionadas com sintomas cardiovasculares por testes funcionais em humanos.<sup>13</sup> A perda do controle autonômico na cardiopatia chagásica crônica foi descrita em estudo caso-controle que avaliou a correlação entre inervação simpática, alterações de perfusão e anormalidade de parede ventricular, mostrando que o comprometimento da função simpática cardíaca ocorre em fase precoce no curso evolutivo

**Tabela 1 – Pressões arteriais médias nas 24h, na vigília e durante o sono de 54 pacientes normotensos com doença de Chagas aguda e 54 pacientes normotensos sem doença de Chagas (controle)**

	Controle			DCA		
	24h	vigília	sono	24h	vigília	sono
<b>Média</b>	114,1±10,3	117,3±10,4	100,9±10,0	111,0±10,6	112,7±10,5	105,1±11,7
<b>PAS</b>						
<b>mmHg</b>						
<b>Média</b>	68,9±7,6	71,3±8,1	59,2±7,5	66,9±7,0	68,3±7,2	62,2±8,1
<b>PAD</b>						
<b>mmHg</b>						

Dados são expressos como média e desvio padrão. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DCA: doença de Chagas aguda.

**Tabela 2 – Número de pacientes com alterações na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) no grupo controle e no grupo com doença de Chagas aguda**

	Controle			Doença de Chagas aguda		
	Mulheres (n=30)	Homens (n=24)	Total (n=54)	Mulheres (n=30)	Homens (n=24)	Total (n=54)
<b>Ausência de descenso sistólico do sono</b>	5	4	9 (16,6%)	20	20	40 (74,0%)*
<b>Ausência de descenso diastólico do sono</b>	4	3	7 (12,9%)	9	20	29 (53,7%)*
<b>Ausência de descenso sistólico e diastólico do sono</b>	4	3	7 (12,9%)	16	12	28 (51,8%)*
<b>Ascensão sistólica da pressão no sono</b>	0	1	1 (1,8%)	5	2	7 (12,9%)*
<b>Ascensão diastólica da pressão no sono</b>	0	1	1 (1,8%)	5	5	10 (18,5%)*

Dados apresentados como números absolutos e percentuais. Teste do qui-quadrado para comparações entre os grupos doença de Chagas aguda e controle, sendo consideradas diferenças significativas quando  $p < 5\%$  (\*).

da cardiopatia chagásica e se associa com a progressão da disfunção ventricular.<sup>14</sup> Porém, na fase aguda, são escassos os estudos relacionados com a função autonômica. As evidências demonstram acometimento do sistema nervoso autônomo principalmente do parassimpático logo após a infecção inicial, ou seja, na fase indeterminada da doença de Chagas.<sup>15</sup>

A variação fisiológica da pressão arterial tem característica circadiana, flutuando ao longo das 24 horas, mas com queda durante o sono. Essa queda, detectada pela MAPA, normalmente excede 10% da PA na vigília, e é observada em cerca de 95% dos indivíduos normotensos.<sup>16</sup> Durante o sono, ocorrem mudanças específicas das funções autonômicas e endócrinas, com redução da atividade simpática e um predomínio da atividade parassimpática, proporcionando, assim, a queda pressórica fisiológica.<sup>17,18</sup> As observações na prática clínica que muitos pacientes com DCA que realizaram a MAPA por qualquer motivo não apresentavam descenso da pressão durante o sono motivaram a realização de um estudo sistematizado para avaliar o comportamento da PA na MAPA. Foram incluídos no grupo controle somente indivíduos sadios do ponto de vista cardiovascular, sem história prévia de hipertensão, diabetes ou doenças cardiovasculares. Todos eram normotensos na avaliação de consultório (PA < 140/90 mmHg, médias das duas últimas medidas). Os pacientes estavam somente em uso de benzonidazol, antiparasitário administrado na forma oral, usado de forma específica contra o *T. cruzi* o protozoário causador da Doença de Chagas, para o tratamento etiológico da DCA. Observou-se ausência do descenso do sono em uma proporção muito alta, em mais da metade dos pacientes com DCA, e ascensão noturna da pressão em taxa significativa de pacientes (12,9% para a sistólica e 18,5% para a diastólica).

Os aspectos neuro-humorais da fase aguda ainda são pouco conhecidos, notadamente devido às características epidemiológicas e as dificuldades do diagnóstico. Entretanto, atualmente, com a mudança do perfil da doença, e o aumento dos casos onde a contaminação ocorreu por via oral, com

carga parasitária mais intensa, observamos um estado clínico mais exuberante.<sup>19</sup> Esta ausência do descenso do sono, observada na fase aguda, pode ser reflexo de algum distúrbio no sistema nervoso autônomo. Uma limitação deste estudo foi não ter realizado a variabilidade RR, pois pretendíamos somente avaliar o comportamento da pressão nas 24h.

## Conclusões

Os resultados deste estudo sugerem que a MAPA pode ser uma ferramenta útil para detecção precoce de alterações autonômicas na fase inicial da doença de Chagas. Por se tratar de um estudo descritivo de pacientes na fase aguda da doença, não é possível entender o real significado dessas alterações, pois a ausência de descenso ainda é controversa quanto à reprodutibilidade e repercussões clínicas em longo prazo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Souza DS, Oliveira CB, Maciel BG, Maciel MTS, Póvoa R; Análise e interpretação dos dados: Bianco HT, Póvoa R; Análise estatística e Redação do manuscrito: Souza DS, Bianco HT, Póvoa R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bianco HT, Fonseca FAH, Izar MC, Póvoa R.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. WHO). Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report in neglected tropical diseases. Geneva; 2013.
2. Dias JCP, Human Chagas Disease and Migration in the Context Of Globalization: some Particular Aspects. J Trop Med. 2013, ID 789758, 9 pages, doi 10.1155/2013/789758.
3. De Goes EC, Dos Santos SO, Sojo-Milano M, Amador EC, Tatto E, Souza DS, et al
1. World Health Organization. (l. Acute Chagas disease in the Brazilian Amazon: epidemiological and clinical features. Int J Cardiol. 2017, 235:176-8.
4. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente V, Harada GS, Valente AS. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. Rev Panam Salud Publica, 2009, 25(1):77-83.
5. Barreto-de-Albuquerque J, Silva-dos-Santos D, Pérez AR, Berbere LR, Santana van Vilet E, Farias de Oliveira DA, Moreira OC, et al. Trypanosoma cruzi Infection through the oral route promotes a severe infection in mice: New disease form from an old infection? PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(6):e0003849.
6. Melo ROU, Toledo JCY, Loureiro AAC, Cipullo JP, Moreno Jr H, Martin JF. Absence of Nocturnal Dipping is Associated with Stroke and Myocardium Infarction. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(1):74-80.
7. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. Arq Bras Cardiol. 2011; 97(3 Supl 3):1-24.
8. Correa-Araujo R, Oliveira JS, Cruz AR. Cardiac levels of norepinephrine, dopamine, serotonin and histamine in Chagas' disease. Int J Cardiol. 1991;31(3):329-36.
9. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. Lancet. 2010; 375(9723):1388-402.
10. Trucolo AB, Dipp T, Eibel B, Ribeiro A, Casali KR, Irigoyen MC, et al. Associação entre Função Endotelial e a Modulação Autonômica em Pacientes com Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):135-40.

11. Oliveira NK, Ferreira RN, Lopes SDN, Chiari E, Camargos ERDS, Martinelli PM. Cardiac autonomic denervation and expression of neurotrophins (NGF and BDNF) and their receptors during experimental Chagas disease. *Growth Factors*. 2017;35(4-5):161-70.
12. E, Pérez AR, Pollachini N, Villar SR, Wildman J, Besedovsky H, et al. The sympathetic nervous system affects the susceptibility and course of *Trypanosoma cruzi* infection. *Brain Behav Immun*. 2016 Nov;58:228-36.
13. Amorim DS, Godoy RA, Mango JC, Tanaka A, Gallo Jr L. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation*. 1968; 38(2):289-94.
14. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin C, Sarabanda A, Antioga CM, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86(9):975-81.
15. Koberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut* 1963; 4(4):399-405.
16. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Havashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* .1997; 29(1Pt 1):30-9.
17. Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci*. 2003 June; 8:S636-S652.
18. Dodt C, Breckling U, Derad I, Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*. 1997;30(1):71-6.
19. Souza DSM, Póvoa RMS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença de Chagas aguda no Brasil e na América Latina. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2016;26(4):222-9.



# Descenso da Pressão Arterial durante o Sono e o Sistema Nervoso Autônomo

## Nocturnal Blood Pressure Dipping and the Autonomic Nervous System

Fernando Antonio de Almeida <sup>ORCID</sup>

Departamento de Clínica da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da PUC-SP, campus Sorocaba, Sorocaba, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Ausência de Descenso da Pressão Arterial Detectada pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Pacientes com Doença de Chagas Aguda Transmitida por Via Oral

A pressão arterial (PA) é controlada continuamente por mecanismos complexos que envolvem as características estruturais do sistema arterial, o sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) integrado aos sistemas de barorreceptores e quimiorreceptores, o volume circulante e vários sistemas hormonais vasoconstritores e vasodilatadores com ações sistêmicas e locais.<sup>1</sup> A integração desses sistemas garante que a pressão arterial sofra mínimas variações em intervalos pequenos; no entanto, se considerarmos todo o dia, há momentos (p. ex., durante o sono e ao levantar-se pela manhã) em que ocorrem variações mais intensas da PA, sempre em torno de uma média. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) permite registrar esse fenômeno na prática clínica.

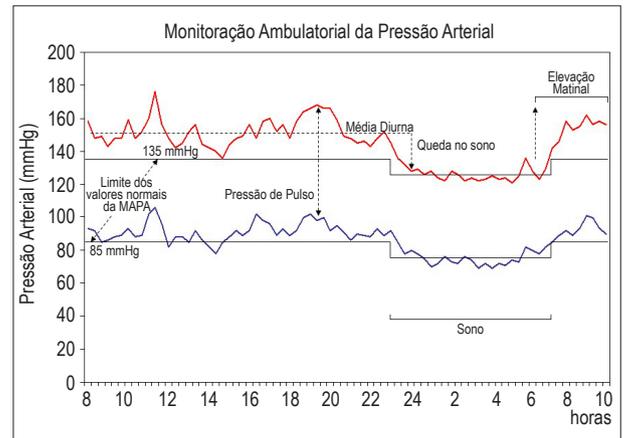
A Figura 1 apresenta o registro gráfico da MAPA de uma pessoa com hipertensão arterial indicando os principais parâmetros avaliados nesse exame. Um dos fenômenos mais importantes que pode ser avaliado por MAPA é a redução fisiológica da PA durante o sono. Esse comportamento fisiológico da PA durante o sono ocorre porque muitos mecanismos vasoconstritores são “desarmados” nessa condição – entre eles, o sistema nervoso autônomo é um dos mais importantes.<sup>2</sup> Uma consequência direta desse efeito modulador do sistema nervoso autônomo é que, nas doenças ou condições clínicas em que está comprometido, a ausência desse efeito modulador se expressa pela ausência do descenso da PA durante o sono. Em alguns casos, pode haver, inclusive, elevação da PA durante o sono. Este é o exemplo clássico de indivíduos com *diabetes mellitus* com neuropatia autonômica:<sup>3-5</sup> eles frequentemente apresentam hipotensão postural, elevação da PA ao deitar-se e ausência do descenso da PA durante o sono.<sup>3,4,6,7</sup> A ausência do descenso da PA durante o sono implica maior carga pressórica sobre o sistema circulatório e aumenta o risco de eventos cardiovasculares a longo prazo.<sup>8,9</sup> Existem outras condições clínicas associadas à ausência do descenso da PA durante o sono, mas não é o caso desta discussão.

### Palavras-chave

Doença de Chagas; Sistema Nervoso Autônomo; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA); Pressão Arterial; Sono; Diabetes Mellitus.

**Correspondência:** Fernando Antonio de Almeida •  
Rua Joubert Wey 290. CEP 18030-070, Sorocaba, SP – Brasil  
E-mail: almeidafa@globo.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200280>



**Figura 1** – Registro gráfico da monitorização ambulatorial da pressão arterial de uma pessoa com hipertensão arterial. Observe a queda pressórica durante o sono e a elevação matinal da pressão arterial.

No artigo original publicado neste número dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,<sup>10</sup> com base na estratégia metodológica o estudo caso-controle, os autores constataram, por meio de MAPA, que 54 adultos (30 mulheres, com média de idade de 36 anos) com doença de Chagas aguda transmitida por via oral têm maior prevalência da ausência do descenso da PA durante o sono (74%) e maior prevalência de ascensão da PA durante o sono (18,5%). A frequência com que essas alterações aparecem nos participantes do estudo com doença de Chagas aguda foi significativamente superior em comparação aos participantes do grupo-controle, sendo, respectivamente, 16,6% e 1,8%. A elevação da PA durante o sono é também uma característica dos pacientes com *diabetes mellitus*.<sup>7</sup>

Os autores identificaram que essas alterações são precoces na doença de Chagas aguda e interpretaram que a tais alterações na MAPA possam decorrer da desautonomia, característica da doença de Chagas crônica, e que já está presente na fase aguda da doença. O estudo é uma importante contribuição para o conhecimento na área, visto que produz uma documentação contundente de alterações funcionais do sistema nervoso autônomo nas fases iniciais da doença de Chagas.<sup>10</sup> Uma questão que imediatamente se impõe é saber se o tratamento da doença de Chagas na fase aguda pode impedir a progressão ou recuperar as lesões neurológicas já estabelecidas. A última diretriz brasileira sobre doença de Chagas menciona como critérios de cura a ausência de

parasitemia e a redução dos títulos de anticorpos ao longo de 5 a 10 anos, mas não aborda esse aspecto da doença.<sup>11</sup> Os autores do presente estudo têm a oportunidade de

acompanhar esses pacientes por períodos prolongados, a fim de avaliar se o tratamento da doença de Chagas aguda poderá modificar a evolução das lesões do sistema nervoso autônomo.

### Referências

1. Almeida FA, Rodrigues CIS. Hipertensão arterial primária. In: Riella MC, Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 605-37.
2. Mancia G. Autonomic Modulation of the Cardiovascular System during Sleep. *N Engl J Med.* 1993;328(5):347-9.
3. Cardoso CRL, Leite NC, Freitas L, Dias SB, Muxfeld ES, Salles GF. Pattern of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular dysautonomy. *Hypertens Res.* 2008; 31(5):865-72. DOI:10.1291/hypres.31.865
4. Hjortkjaer HØ, Jensen T, Kofoed KF et al. Nocturnal antihypertensive treatment in patients with type 1 diabetes with autonomic neuropathy and non-dipping: a randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *BMJ Open.* 2016; 6(12):e012307. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012307
5. Najafi MT, Khaloo P, Alemi H, Jaafarinia M, Mirboulouk M, Mansournia MA, et al. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e1218
6. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation.*2007;115(3):387-97.
7. Sun L, Yan B, Gao Y, Su D, Peng L, Jiao Y, et al. Relationship between blood pressure reverse dipping and type 2 diabetes in hypertensive patients. *Sci Rep.* 2016 Apr 25;6:25053.
8. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-9.
9. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. et al. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):781-92.
10. Souza DSM, Oliveira CB, Maciel BC, Figueiredo MT, Bianco HT, Fonseca FAH, et al. Absence of Nocturnal Fall in Blood Pressure Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Acute Chagas Disease Patients with Oral Infection. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):711-715.
11. Dias JCP, Ramos Jr NA, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(n.especial):7-86.



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

# Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios – “Quem Corre é o Cavalo, Você Precisa ser o Jôquei”

*Artificial Intelligence in Cardiology: Concepts, Tools and Challenges - “The Horse is the One Who Runs, You Must Be the Jockey”*

Erito Marques de Souza Filho,<sup>1,2</sup> Fernando de Amorim Fernandes,<sup>1</sup> Celine Lacerda de Abreu Soares,<sup>1</sup> Flavio Luiz Seixas,<sup>1</sup> Alair Augusto Sarmet M.D. dos Santos,<sup>1</sup> Ronaldo Altenburg Gismondi,<sup>1</sup> Evandro Tinoco Mesquita,<sup>1</sup> Claudio Tinoco Mesquita<sup>1</sup>

Universidade Federal Fluminense,<sup>1</sup> Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Departamento de Tecnologias e Linguagens,<sup>2</sup> Nova Iguaçu, RJ – Brasil

## Resumo

Os recentes avanços ao nível de hardware e a crescente exigência de personalização dos cuidados associados às necessidades urgentes de criação de valor para os pacientes contribuíram para que a Inteligência Artificial (IA) promovesse uma mudança significativa de paradigma nas mais diversas áreas do conhecimento médico, em particular em Cardiologia, por sua capacidade de apoiar a tomada de decisões e melhorar o desempenho diagnóstico e prognóstico. Nesse contexto, o presente trabalho faz uma revisão não-sistemática dos principais trabalhos publicados sobre IA em Cardiologia, com foco em suas principais aplicações, possíveis impactos e desafios.

## Introdução

A vida cotidiana de uma pessoa exige uma enorme quantidade de conhecimento sobre o mundo e o volume de dados em saúde cresce exponencialmente em todo o mundo.<sup>1</sup> Por outro lado, o conhecimento biomédico está sempre se expandindo de maneira ativa e dinâmica e não pode ser processado ou armazenado por um único cérebro humano. Essa situação torna muito difícil para o médico contemporâneo manter-se atualizado com um amplo espectro de novos dados e descobertas, bem como em relação à utilização dessas informações com facilidade e em tempo hábil.<sup>2</sup> Acrescentam-se a esse quadro as significativas taxas de *burnout* entre profissionais de saúde<sup>3,4</sup> e o importante impacto de erros médicos – que nos Estados Unidos representam a terceira principal causa de morte.<sup>5</sup> Esse panorama traz consigo a necessidade de reorganizar a estrutura produtiva dos serviços de saúde, associada a vários desafios e novas perspectivas. Dado que o sistema de saúde atual é geralmente improdutivo e/ou caro, é imperativo desenvolver estratégias alternativas e

## Palavras-chave

Inteligência Artificial/tendências; Sistemas de Computação/tendências; Aprendizado de Máquina/tendências; Doenças Cardiovasculares; Tomada de Decisão Clínica.

**Correspondência:** Erito Marques de Souza Filho •  
Universidade Federal Fluminense - Departamento de Medicina Clínica – Av. Marques do Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: mederitomarques@gmail.com  
Artigo recebido em 21/12/2018, revisado em 16/07/2019, aceito em 28/08/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180431>

inovadoras. O foco central para alcançar esse objetivo deve ser aumentar o valor para o paciente – resultados alcançados por dólar gasto – para que bons resultados, obtidos com eficiência, sejam um objetivo a ser perseguido.<sup>6</sup>

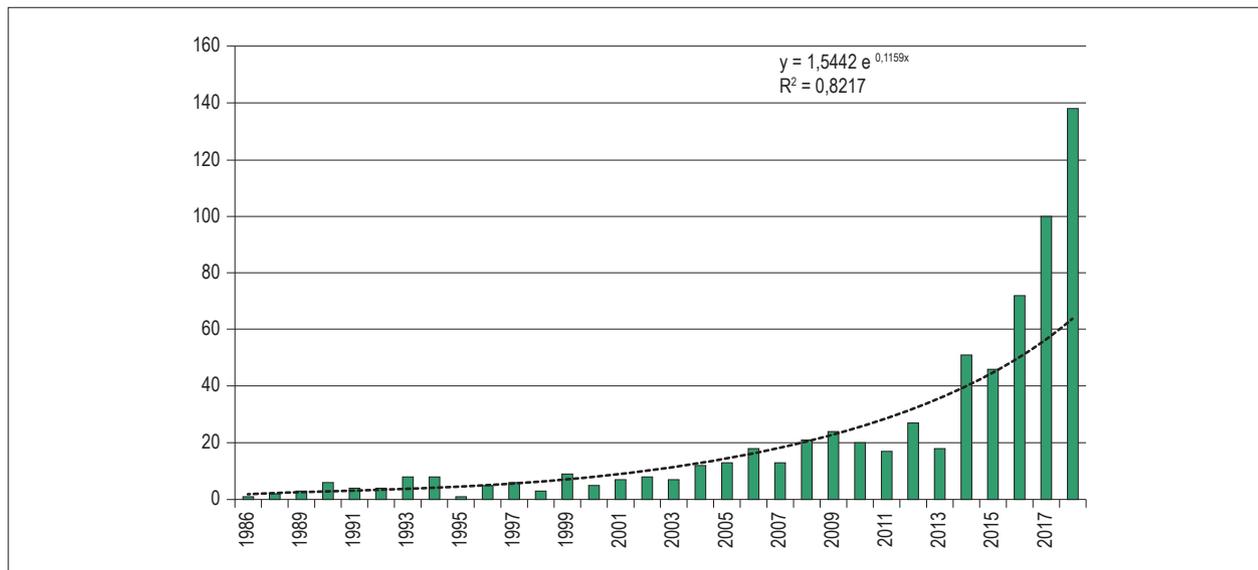
Além disso, os recentes avanços ao nível de hardware relacionados ao processamento paralelo, a existência de vários métodos de aprendizado de máquina e a enorme quantidade de dados anotados contribuíram para que a inteligência artificial (IA) promovesse uma mudança significativa de paradigma nas mais diversas áreas do conhecimento médico, e particularmente em Cardiologia, por sua capacidade de apoiar a tomada de decisões que podem melhorar o desempenho diagnóstico e prognóstico. Esses impactos devem ser avaliados na perspectiva da segurança do paciente, personalização dos cuidados, criação de valor para os pacientes, no âmbito da vigilância tecnológica – que gradualmente consolida a IA como fundamental para uma prática médica de excelência.<sup>7-11</sup>

Esse cenário faz com que a IA, dada sua importância, seja considerada por muitos como a nova eletricidade. As principais Revistas de Cardiologia publicaram revisões nessa área e o número de artigos sobre o assunto segue uma tendência crescente, como mostra a Figura 1 – esse comportamento também é observado em outras especialidades médicas, como a neurologia. Portanto, o presente trabalho faz uma revisão não-sistemática dos principais trabalhos publicados sobre IA em Cardiologia, com foco em suas principais aplicações, potenciais impactos e desafios. A próxima seção apresenta os fundamentos conceituais do tópico, seguidos do motivo pelo qual a cardiologia precisa da IA e de suas principais ferramentas. Por fim, são apresentados os principais desafios, perspectivas e conclusões.

## O que é inteligência artificial (IA)?

O termo AI foi utilizado pela primeira vez na Conferência de Dartmouth em 1956.<sup>12</sup> No entanto, a possibilidade de que as máquinas fossem capazes de simular o comportamento humano e realmente pensar foi levantada anteriormente por Alan Turing em 1950, que desenvolveu um teste para diferenciar os seres humanos de máquinas – denominado teste de Turing.<sup>13</sup>

Basicamente, a IA é o produto da combinação de modelos matemáticos sofisticados e computação, que permite o desenvolvimento de algoritmos complexos capazes de emular a inteligência humana. Todo esse processo inicia-se com a construção de um banco de dados representativo do problema que se deseja estudar – coletado e processado



**Figura 1** – Evolução do número de trabalhos relacionados (Inteligência Artificial ou Aprendizado de Máquina, ou Aprendizado Automático) e Cardiologia. Fonte: Pubmed. Acessado em 15/12/2018. Palavras do Medical Subject Headings (MeSH): Cardiologia e Aprendizado de Máquina.

adequadamente – chamados dados saudáveis. Essa etapa é de fundamental importância, pois os algoritmos provavelmente não terão um bom desempenho se esse pré-requisito não for obtido: “lixo na entrada, lixo na saída”.

A natureza desses dados é bastante variada, variando de dados socioambientais, clínico-laboratoriais a dados ômicos (por exemplo, metaboloma, proteoma, epigenoma, lipidoma) e informações das intensidades de vermelho, verde e azul (sistema RGB) de cada pixel que compõe uma imagem, por exemplo. Fontes igualmente diversificadas de tais dados incluem aquelas obtidas de registros médicos eletrônicos ou mesmo dispositivos “wearable” (“vestíveis”). Nesse contexto, o termo “Big Data” é utilizado para descrever uma enorme coleção de dados para os quais os métodos tradicionais de análise não são bem-sucedidos na análise, pesquisa, interpretação e armazenamento.<sup>9</sup>

Destacamos o uso dessas ferramentas em problemas de classificação, regressão e clusterização. Depois de obter dados saudáveis e construir o banco de dados, é importante avaliar quais modelos matemáticos de IA são mais apropriados para o problema que se deseja resolver. Em seguida, os modelos escolhidos devem ser implementados utilizando alguma linguagem de programação.

Uma combinação de modelos também pode ser útil. Os resultados obtidos pelo algoritmo devem ser analisados em termos de coerência e adequação. Essas etapas estão resumidas na Figura 2.

### Por que a cardiologia precisa de inteligência artificial?

O desenvolvimento de algoritmos de IA tem a vantagem de não exigir muitas suposições em relação aos dados subjacentes.<sup>8</sup> Outro ponto é que a natureza desses modelos matemático-computacionais permite, a partir de dados observacionais, um alto nível de evidência devido ao

seu alto desempenho, o que certamente representa uma mudança significativa de paradigma na medicina baseada em evidências. Deve-se notar que os ensaios clínicos tradicionais são geralmente lentos, caros, demorados e limitados em tamanho.<sup>14</sup> Além disso, quando o banco de dados é alimentado com mais dados (saudáveis), em geral, há uma melhoria no desempenho dos algoritmos – o que permite que os estudos tenham um caráter contínuo ao longo do tempo.

Esse novo arquétipo pode guiar a alocação de recursos escassos na área da saúde e facilitar a identificação eficiente e precisa de decisões que favoreçam a individualização do cuidado com base no fluxo de informações que emergem de um ecossistema integrado e complexo: é uma medicina de precisão.<sup>15,16</sup> Portanto, pode-se inferir que a prática das ciências cardiovasculares terá impactos significativos, que se traduzirão em uma abordagem personalizada e melhores resultados.

### Conceitos básicos em inteligência artificial

Um banco de dados genérico pode ser organizado em uma matriz de linhas e colunas. Cada linha indica um elemento de um conjunto de objetos a ser avaliado de acordo com as mesmas características. Cada coluna, por sua vez, expressa os valores de um determinado atributo para as várias linhas no banco de dados e cada linha representa uma lição a ser aprendida pelo modelo matemático-computacional. Dessa maneira, o termo Aprendizado de Máquina (ML, *machine learning*) traz consigo a possibilidade de “aprender” a partir de um conjunto de lições. O termo IA é frequentemente utilizado de forma intercambiável com o termo ML. No entanto, ML é um subconjunto de algoritmos de IA relacionados à capacidade de aprender a partir de uma grande quantidade de dados. A IA é mais ampla e engloba a execução de tarefas que normalmente estão relacionadas à inteligência humana, tais como reconhecimento de padrões, resolução de problemas, compreensão de linguagem ou reconhecimento de objetos e sons.<sup>17</sup>

Costuma-se dizer que os tipos de aprendizado podem ser:

**a) Supervisionados:** quando o algoritmo recebe informações sobre cada lição, bem como os rótulos associados a ela, tendo um papel importante em relação à previsão. Por exemplo, se é desejado prever se um paciente é mais suscetível à tosse com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, a análise deve ser realizada baseada em um banco de dados saudáveis contendo um grupo de pacientes que demonstrou essa reação e em outro grupo no qual esse fato não foi observado.

**b) Não-supervisionado:** quando os rótulos das lições não são fornecidos *a priori*, cabe ao algoritmo encontrar estruturas ocultas no banco de dados. Um exemplo hipotético é a clusterização de um banco de dados de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica de acordo com os achados de exame de imagem.

**c) Reforço:** inspirado na biologia comportamental, é um tipo de aprendizado baseado em recompensa.<sup>18,19</sup>

Outro conceito importante é o da computação cognitiva. Ele pode ser entendido como um conjunto de sistemas de autoaprendizagem destinados a imitar o processo de pensamento humano com base no uso de ferramentas de ML, reconhecimento de padrões e processamento natural de linguagem.<sup>9</sup> O IBM Watson é um exemplo da computação cognitiva na área médica.<sup>20,21</sup>

#### Algumas ferramentas e aplicativos de inteligência artificial

Atualmente, existem vários modelos de ML, cada um deles com diversas particularidades, usos e limitações variados. As aplicações de alguns desses modelos em Cardiologia são explicadas nos parágrafos seguintes, enquanto uma breve descrição de cada um deles e seu tipo é mostrada na Tabela 1.

**a) Support Vector Machine (SVM):** utilizada por Samad et al.,<sup>22</sup> para prever com sucesso a deterioração da função ventricular em pacientes submetidos a reparo da tetralogia de Fallot a partir de um banco de dados de 153 pacientes com dados clínicos, eletrocardiográficos e de ressonância magnética cardíaca. Em relação à previsão de qualquer deterioração (menor ou maior) vs. nenhuma deterioração, a média da área sob a curva (AUC) foi de  $0,82 \pm 0,06$ .<sup>22</sup> Berikol et al.<sup>23</sup> utilizaram dados clínicos, laboratoriais (níveis de troponina I e CK-MB), do ECG e ecocardiográficos de 228 pacientes que apresentaram dor no peito no pronto-socorro para classificação quanto à presença ou ausência de Síndrome Coronariana Aguda. Precisão, sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 99,19, 98,22 e 100%.<sup>23</sup> Betancur et al.,<sup>24</sup> também utilizaram o SVM para definir com maior precisão o posicionamento do plano da válvula (PV) mitral durante a segmentação ventricular esquerda nos exames de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT). Imagens de 392 pacientes foram analisadas e os bons resultados obtidos foram compatíveis com a opinião de especialistas da área – AUC: 0,82 [0,74-0,9] para detecção regional de áreas de estenose obstrutiva e áreas de déficit de perfusão total isquêmica.<sup>24</sup>

**b) Naive Bayes (NB):** Paredes et al.,<sup>25</sup> utilizaram uma fusão de NB e algoritmo genético para prever o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (por exemplo, hospitalização ou morte), com base em dados de 559 pacientes com Síndrome Coronariana

Aguda - Infarto do Miocárdio sem Supradesnívelamento do Segmento ST (SCA-IAMSST). Sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 79,8, e 83,8.<sup>25</sup>

**c) K-nearest neighbors (KNN):** Al-Mallah et al.,<sup>26</sup> compararam a previsão de mortalidade por todas as causas em 10 anos entre o modelo de regressão logística clássico e o KNN, considerando um banco de dados de 34.212 pacientes com informações clínicas e informações obtidas após o teste de esforço em esteira utilizando o protocolo padrão de Bruce.<sup>26</sup> Os resultados obtidos por essa ferramenta de ML mostraram sensibilidade de 87,4% e especificidade de 97,2%, melhores do que o desempenho preditivo do tradicional escore de risco *Atherosclerosis Cardiovascular Disease Risk Score* (ASCVD).

**d) Genetic algorithms (GA):** Smisek et al.,<sup>27</sup> desenvolveram um dispositivo *wearable* (“vestível”) para detectar arritmias a partir do registro de informações de um eletrocardiograma de derivação única. Os dados foram analisados a partir de uma combinação do (SVM), árvore de decisão e regras baseadas em limiares. Algoritmos genéticos foram usados para selecionar as características mais adequadas a serem utilizadas no trabalho. Em relação à detecção de fibrilação atrial, obteve-se um escore F1 (média harmônica de valor preditivo positivo e sensibilidade) de 0,81.<sup>27</sup> Stuckey et al.,<sup>28</sup> utilizaram a Análise de Tomografia Espacial de Fase Cardíaca – um método pioneiro que dispensa o uso de radiação e contraste, bem como a realização de testes de esforço ou farmacológico – combinado com modelos de ML (por exemplo, algoritmos genéticos) para analisar os sinais da fase torácica. Neste estudo, os autores utilizaram essa ferramenta para avaliar pacientes com doença coronariana e dor torácica que foram encaminhados pelo médico para realizar uma angiografia. Foram estudados 606 pacientes e os resultados mostraram sensibilidade de 92%, especificidade de 62% e valor preditivo de 96% para doença coronariana.<sup>28</sup>

**e) Random Forests (RF):** Samad et al.,<sup>29</sup> analisaram um banco de dados composto por variáveis clínicas e eletrocardiográficas para avaliar a sobrevida em 10 diferentes períodos de tempo (variando de 6 a 60 meses), considerando um total de 171.510 pacientes. A RF foi utilizada, com excelentes resultados, melhor do que aqueles obtidos por meio de escores tradicionais, como o escore de risco de Framingham e o escore das diretrizes da ACC/AHA. A área sob a curva (AUC) foi superior a 0,82.<sup>29</sup> Ambale-Venkatesh, et al.,<sup>30</sup> utilizaram informações de testes não invasivos, questionários, biomarcadores e exames de imagem de 6.814 pacientes para construir 739 variáveis (características), a fim de aplicar uma variante do RF – chamada *survivor random forests*<sup>31</sup> – para prever eventos cardiovasculares. (morte por todas as causas, acidente vascular cerebral, todas as doenças cardiovasculares, doença coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca), que apresentou um desempenho melhor do que os escores de risco estabelecidos, como por exemplo, MESA-CHD, AHA/ASCVD e o escore de Framingham, com maior acurácia na previsão (diminuição de 10%-25% do escore de Brier)<sup>30,31</sup>.

**f) K-means:** Cikes et al.,<sup>32</sup> utilizaram um banco de dados composto por variáveis clínicas e parâmetros ecocardiográficos para os quais foram aplicados dois modelos de ML, *K-means* e *Multiple Kernel Learning*, a fim de categorizar os pacientes em grupos mutuamente exclusivos para avaliar a resposta

Tabela 1 – Breve descrição e classificação das principais ferramentas de ML

Ferramenta	Descrição	Aprendizado
SVM	É útil para problemas de classificação de dois grupos. A ideia é encontrar uma função chamada hiperplano a partir da resolução de um sistema linear construído a partir das várias lições do subconjunto de treinamento. <sup>40</sup> Esse hiperplano é utilizado para agrupar as lições do subconjunto de teste em dois grupos disjuntos.	Supervisionado
NB	Foi inspirado nos estudos do reverendo Bayes sobre a probabilidade condicional. <sup>41</sup> Essas probabilidades são usadas para identificar a categoria (de um total de n possível) a que uma lição específica pertence. <sup>42</sup>	Supervisionado
KNN	Diz-se que uma norma de vetor é uma função matemática, que satisfaz propriedades específicas, e associa um vetor a um valor maior ou igual a zero. <sup>43</sup> A norma da diferença entre dois vetores é a distância entre eles. O KNN utiliza uma norma para calcular a distância entre todos os vetores (lições) que compõem o banco de dados. Então, para cada vetor do banco de dados, os vetores k mais próximos a ele são determinados. A inclusão em um determinado grupo é obtida a partir de um sistema de votação majoritária entre os vizinhos. <sup>44,45</sup>	Supervisionado
AG	Algoritmos inspirados na evolução biológica das espécies, nos quais cada possível candidato para solucionar o problema é modelado como um cromossomo constituído por um conjunto de genes, que durante a execução do algoritmo é submetido a operações de cruzamento e mutação para obter melhor soluções que as atuais. <sup>46</sup> Dessa forma, eles permitem que um banco de dados seja separado, por exemplo, em dois grupos distintos – que possuem ou não uma característica específica.	Supervisionado
RF	Esse método é baseado na construção de várias árvores de decisão. O primeiro passo é obter várias amostras aleatórias (com reposição) de lições para criar outros bancos de dados, um processo chamado "bootstrapping". Cada um desses novos bancos de dados dará origem a uma árvore de decisão, obtida de forma iterativa, a partir de um subconjunto de variáveis (características). Após a construção de todas as árvores, uma nova lição no banco de dados deve ser alocada ao grupo que tem o maior número de árvores de decisão, mostrando que ele pertence a esse grupo (maioria dos votos). <sup>47,48</sup>	Supervisionado
K-means	Permite particionar um banco de dados em k grupos com características semelhantes. Para isso, é necessário atualizar, de maneira iterativa, um conjunto de vetores, chamados centroides de referência de cada grupo e calcular a distância de cada lição para cada um. Uma lição é sempre alocada ao centroide para o qual ela tem a menor distância. O gráfico de cotovelo é geralmente utilizado para determinar o número ideal de grupos a serem separados do banco de dados. <sup>49</sup>	Não supervisionado
ANN	Inspirado nos sistemas nervosos biológicos, é utilizada uma estrutura chamada gráfico – um conjunto de nós e bordas – em que os nós são estratificados e conectados por bordas com valores, que representam um peso atribuído a uma determinada conexão. A ideia é que, a partir de um conjunto de entradas, esses pesos sejam utilizados corretamente para produzir uma saída. Várias arquiteturas foram propostas para redes neurais, desde as mais simples, como a perceptron, até as mais sofisticadas, como a função de base radial, redes convolucionais e aprendizado profundo. No aprendizado profundo, além das camadas de entrada e saída, existem camadas ocultas que aumentam significativamente o número de pesos a serem atualizados e geralmente exigem grandes esforços computacionais. A rede convolucional é um tipo de aprendizado profundo inspirada no córtex visual de animais que tem um papel importante na análise de imagens. Autoencoders e redes neurais de Kohonen são exemplos de aprendizado não supervisionado. <sup>1,7,50-52</sup>	Não supervisionado ou Supervisionado
GB	É um método baseado em árvore que utiliza gradientes, vetores relacionados à direção do aumento máximo em uma função matemática, para produzir árvores de decisão sequenciais a serem combinadas para aprimorar a previsão. Variantes desta abordagem incluem o Stochastic Gradient Descent que incorpora uma sub-amostra aleatória para GB. <sup>53,54</sup>	Supervisionado

à terapia de ressincronização cardíaca. Foram analisados 1.106 pacientes e identificados quatro grupos disjuntos, dois deles com a melhor resposta à terapia.<sup>32</sup>

**g) Artificial Neural Networks (ANN):** Kwon et al.,<sup>33</sup> em um estudo multicêntrico com 52.131 pacientes, construíram um sistema de alerta precoce baseado em aprendizado profundo capaz de prever a ocorrência de parada cardíaca em um hospital. O modelo demonstrou alto desempenho quando comparado aos sistemas tradicionais do tipo "track-and-trigger" (rastreamento e disparo). A área sob a curva foi de 0,82.<sup>33</sup> Rubin et al.,<sup>34</sup> tiveram resultados preliminares promissores com o uso de redes neurais com arquitetura convolucional para avaliar sinais eletrocardiográficos e classificá-los em fibrilação atrial, ritmo sinusal (normal) ou ruído – o escore F1 alcançado foi de 0,82.<sup>34</sup> Zhang et al.,<sup>35</sup> também utilizaram redes neurais convolucionais para analisar um banco de dados com 14.035 exames ecocardiográficos para detectar a presença de doenças como cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose cardíaca e hipertensão arterial pulmonar com alto desempenho: as estatísticas C foram respectivamente de 0,93, 0,87 e 0,85.<sup>35</sup> Nakajima et al.,<sup>36</sup> utilizaram uma ANN para avaliar a presença de doença coronariana após a realização de cintilografia do miocárdio. Os resultados foram obtidos com alta precisão e desempenho

superior aos escores tradicionais utilizados. Por exemplo, a AUC para pacientes com infarto do miocárdio antigo com base em defeitos na fase de repouso foi de 0,97.<sup>36</sup>

**h) Gradient Boosting (GB):** Mortazavi et al.,<sup>37</sup> utilizaram o GB para prever o risco de sangramento após intervenção coronária percutânea e demonstraram que essas ferramentas podem ajudar a identificar pacientes que se beneficiariam de estratégias objetivando a redução do risco de sangramento. Foram analisados 3.316.465 procedimentos e obtida uma estatística C de 0,82.<sup>37</sup> Hernesniemi et al.,<sup>38</sup> também propuseram um GB para prever a mortalidade na síndrome coronariana aguda, analisando 9.066 pacientes consecutivos. A AUC foi de 0,89 e o modelo apresentou melhor desempenho do que o do escore tradicional GRACE.<sup>38</sup>

É importante observar que, ao utilizar qualquer modelo de ML, deve-se ter em mente um grande problema que pode surgir, chamado sobreajuste (*overfitting*). Ele ocorre quando um modelo descreve muito bem os exemplos (subconjunto de treinamento) e apresenta baixo desempenho quando aplicado a outras instâncias do mesmo fenômeno.<sup>39</sup> Além disso, é importante dizer que não há resultado teórico que garanta que qualquer um dos algoritmos de IA seja melhor que os outros em qualquer aplicação.

Portanto, essa escolha depende de diversas variáveis, como a natureza do problema em análise, o tempo e os recursos disponíveis para resolvê-lo. A combinação de técnicas que geram modelos híbridos também pode ser de grande valor. Por outro lado, o uso de ferramentas para processamento paralelo, como as GPUs (*Graphic Processing Units*), tem sido de grande valia para melhorar o desempenho dos modelos de ML, principalmente em relação ao tempo computacional necessário para executá-los.

### Desafios e perspectivas futuras

Como destacado anteriormente, as aplicações de IA em cardiologia aumentaram bastante nos últimos anos e seu potencial de crescimento é enorme. No entanto, esse cenário traz consigo a necessidade de superar alguns desafios, tais como: limites éticos de uso (uso indevido), aprimoramento do conhecimento matemático, aquisição de dados saudáveis, desenvolvimento de segurança, necessidade de colaboração, atenção a erros e cuidados baseados em dados. Tudo isso é discutido abaixo e está resumido na Figura 2.

**a) Desafio 1** – limites éticos de uso (uso indevido): como toda tecnologia disruptiva, os limites da ética precisam ser repensados e amplamente discutidos. Os algoritmos de ML

podem ser mal utilizados e enganosos. Como exemplo, uma obra de grande repercussão foi publicada por Wang e Kosinski (2018). Os autores usaram aprendizado profundo e obtiveram resultados expressivos para prever se um indivíduo é gay ou não em um banco de dados de imagens dos rostos dos participantes do estudo.<sup>55</sup> De maneira similar, os mesmos algoritmos de IA podem ser utilizados para detectar, por exemplo, se um paciente desenvolverá ou não fibrilação atrial ou qualquer cardiomiopatia futura. Essas informações poderiam ser utilizadas pelas empresas para aumentar os valores de seus planos de saúde ou até mesmo negar a associação ao plano devido a um alto custo? E se for detectado que um bebê nascerá com doença cardíaca congênita devido à análise dos dados genéticos, clínico-laboratoriais e de imagem (ou outros) de seus pais? Isso poderia abrir espaço para um tipo de neoeugenia. Esse debate ganhou uma ênfase adicional com o surgimento da técnica CRISP-Cas9, que permite a edição do DNA.<sup>56</sup> Nesse contexto, ao estimular um debate com a sociedade sobre o assunto, a transparência e a regulamentação são pilares fundamentais a serem preservados.

**b) Desafio 2** – melhorar o conhecimento de matemática: o advento desse novo tipo de ser humano inacreditável (*Homo incredibile*), que apoia suas decisões em dados, carrega consigo o papel fundamental da matemática e da

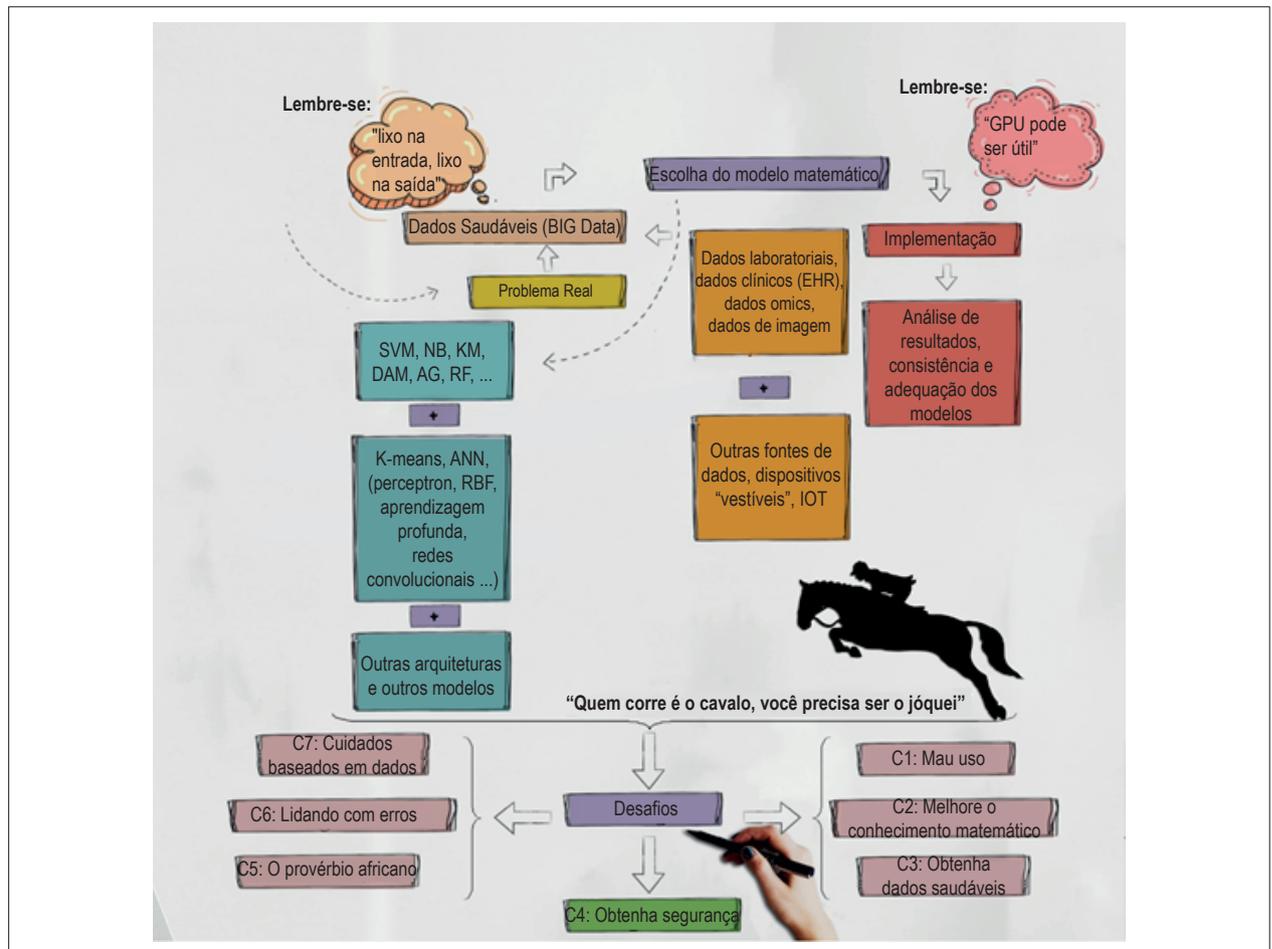


Figura 2 – Ilustração principal.

computação nesta revolução atualmente em andamento. Essa revolução trará possibilidades inimagináveis na prática médica, como a construção de *phenomappings* de qualidade – modelos de ML desenvolvidos com o objetivo de agrupar pacientes em função de sua grande massa de características fenotípicas, a fim de facilitar o processo de tomada de decisão.<sup>57</sup> Assim, é necessário que essas competências sejam estimuladas precocemente, principalmente com foco na solução de problemas relacionados à realidade para a qual se deseja promover melhorias. Isso certamente se refletirá na necessidade de reformular o conteúdo cardiovascular (e por que não dizer, o conteúdo médico em geral) dos cursos de graduação e pós-graduação em Medicina: uma educação passiva ou meramente expositiva, com uma carga extensa e priorizando a capacidade de memória do aluno, parece cada vez mais inadequada, pois se percebe que a Medicina deve ser um espaço de criatividade e geração de valor.

**c) Desafio 3** – obtenha dados saudáveis: o uso de dados saudáveis é de valor fundamental para o sucesso dos algoritmos. Assim, é necessário que as unidades de saúde incentivem seus profissionais de saúde a respeito do rigor no nível de preenchimento/obtenção de dados, bem como a manutenção de qualquer fonte de dados, de formulários, prontuários eletrônicos, dados de imagem ou mesmo dados não convencionais, como os obtidos por Medina et al.<sup>58</sup> – que desenvolveram uma ferramenta de saúde de redes sociais online (*Online Social Networks Health*) bem-sucedida, na qual o próprio paciente insere anonimamente informações de monitoramento de saúde, incluindo dados fisiológicos, atividades diárias, estados emocionais e interação com outros pacientes.<sup>58</sup> Portanto, o gerenciamento de dados se torna tão importante quanto outros comportamentos de rotina na medicina baseada em evidências, como lavagem adequada das mãos ou até o uso de um desfibrilador durante uma parada cardíaca. Dessa maneira, a formação de equipes de dados multidisciplinares e o treinamento constante das equipes assumem um papel primordial. Vale ressaltar que grande parte da lentidão e dificuldade que algumas unidades de saúde têm no uso de modelos de ML está ligada a dados saudáveis ausentes ou incipientes.

**d) Desafio 4** – obtenha segurança: o advento dessas ferramentas traz consigo uma preocupação fundamental com a segurança dos dados, a um nível nunca experimentado, pois o acesso a esses dados por pessoas não autorizadas pode levar a consequências catastróficas para as instituições de saúde e para os pacientes. A criação de uma equipe de segurança desempenha um papel importante nesse processo. O Regulamento Geral de Proteção de Dados (*General Data Protection Regulation*) representa um avanço nessa direção. *Blockchain* e suas variantes são ferramentas importantes que podem melhorar substancialmente a segurança.

**e) Desafio 5** – necessidade de colaboração (o provérbio Africano): há um provérbio africano que diz: “se você quer ir rápido, vá sozinho, mas se quiser ir longe, vá com muitos”. Isso se aplica muito a esse ambiente de dados: a colaboração entre instituições permite a construção de enormes bancos de dados saudáveis (*Big Data*), o que tende a favorecer o desempenho dos algoritmos de ML.

**f) Desafio 6** – lidando com erros: Uma questão importante diz respeito aos erros dos modelos de IA. É inadequado acreditar que esses modelos estão livres de erros. Por exemplo, pode ser o resultado de sobreajuste ou da ocorrência de dados não íntegros – que tornam os resultados não confiáveis. No entanto, a prática mostrou alto desempenho em várias aplicações. Esses modelos são probabilísticos e é sempre desejável que seus erros sejam mínimos. Esse cenário tem implicações clínicas, por exemplo, um modelo de IA que prevê com 99% de probabilidade que um paciente tem maior propensão do que a população em geral a ter miocárdite cardíaca ou amiloidose. Há uma probabilidade, embora pequena, de que isso não ocorra e de que o procedimento adotado pelo cardiologista seja inadequado. Nesse caso, a questão é quem pode ser responsabilizado nesses casos? É apropriado? O paciente deve assinar um termo de consentimento nesses casos? Certamente, a solução inclui uma regulamentação robusta do uso dessas ferramentas e o fortalecimento de um novo tipo de relacionamento: médico-paciente-dados.

**g) Desafio 7** – gestão de cuidados baseados em dados: enquanto as ferramentas de ML seguem um caminho inexorável, por outro lado, vários profissionais de saúde continuam com medo dessas ferramentas devido a sua possível capacidade de substituir os médicos em suas tarefas. Entretanto, quando a história da Medicina é lembrada, vale ressaltar, por exemplo, que o aparecimento de máquinas automatizadas para realizar o hemograma não substituiu o hematologista, mas resultou em uma maior velocidade do processo de trabalho e permitiu ao profissional atuar em outras questões importantes da especialidade. A ideia central é fornecer melhor suporte para a tomada de decisão, incluindo melhor desempenho. Trata-se da gestão assistencial baseada em dados, com alto dinamismo e atualização constante – o que promoverá maior personalização do cuidado<sup>59</sup> e avaliação em tempo real da experiência dos usuários do sistema de saúde, visando gerar valor para o paciente. Nesse contexto, as tarefas mecânicas serão substituíveis e uma diversidade de novas tarefas será incluída na rotina do cardiologista de precisão, desde a construção adequada das bases de dados até a reflexão crítica sobre os resultados obtidos pelos modelos matemático-computacionais, bem como o desenvolvimento de um relacionamento médico-paciente-dados adequado. Portanto, há uma migração de habilidades humanas, bem como a expansão de suas capacidades a partir do surgimento de novas ferramentas, que devem fazer parte do arsenal técnico do cardiologista do século XXI. Esse panorama nos permite comparar os modelos de ML a um cavalo e os médicos a jôqueis: “quem corre é o cavalo, você precisa ser o jôquei”.

## Conclusões

A IA, de fato, tem se mostrado uma ferramenta fundamental para a prática clínica da cardiologia atual. Diversas aplicações foram realizadas com sucesso e permitiram melhorias significativas do ponto de vista diagnóstico e terapêutico e em relação ao atendimento personalizado. Para poder utilizar tais ferramentas, é imperativo que dados saudáveis sejam utilizados, o que certamente implica um novo design no *modus operandi* de muitos serviços de saúde. A natureza desses dados é variada e inclui novas fontes, como dispositivos “vestíveis” e dados

omica. Por outro lado, esse novo ecossistema digital requer uma aquisição de conhecimento que não é tradicionalmente encontrado em cursos regulares de medicina. Portanto, um redesenho curricular é necessário e deve ser objeto de um profundo debate e ações específicas.

Por outro lado, toda a panaceia trazida pela IA não está isenta de desafios, como os limites éticos de seu uso, a necessidade de aprimorar o conhecimento matemático, a construção de um ecossistema que garanta altos níveis de segurança e confidencialidade para os pacientes, a aquisição de dados saudáveis, as necessidades de expandir a associação médico-paciente-dados, a necessidade de colaboração e o gerenciamento de cuidados baseados em dados. Nesse contexto, o cardiologista-jóquei (ou médicos em geral) deve ser protagonista das mudanças e deve substituir um eventual medo das ferramentas por um maior envolvimento, com o objetivo de gerar valor para o cuidado. É importante ter em mente os possíveis desafios e obstáculos a serem superados e manter um engajamento e senso crítico na busca de soluções: “quem corre é o cavalo, você precisa ser o jóquei”.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza Filho EM, Seixas FL, Santos AASMD, Gismondi RA, Mesquita ET,

Mesquita CT; Obtenção de dados: Souza Filho EM, Fernandes FA, Soares CLA, Santos AASMD; Análise e interpretação dos dados: Souza Filho EM, Fernandes FA, Soares CLA, Seixas FL, Gismondi RA, Mesquita ET, Mesquita CT; Redação do manuscrito: Souza Filho EM, Fernandes FA, Soares CLA, Gismondi RA, Mesquita ET; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Seixas FL, Santos AASMD, Mesquita CT.

## 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 Erito Marques de Souza Filho pela Universidade Federal Fluminense.

## Aprovação ética e consentimento informado

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

## Referências

1. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep Learning. Cambridge: MIT Press; 2016.
2. Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(1):441.
3. Michel JB, Sangha DM, Erwin JP 3rd. Burnout among cardiologists. *Am J Cardiol.* 2017;119(6):938-40.
4. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, Rosales RC, Guille C, Sen S, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA.* 2018;320(11):1131-50.
5. Macary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ.* 2016 May 3;353:i2139.
6. Porter ME. A strategy for health care reform – toward a value-based system. *N Engl J Med.* 2009;361(2):109-12.
7. Dilsizian ME, Siegel EL. Machine meets biology: a primer on artificial intelligence in cardiology and cardiac imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(12):139.
8. Johnson KW, Soto JT, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2668-79.
9. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2657-64.
10. Massalha S, Clarkin O, Thornhill R, Wells G, Chow BJW. Decision support tools, systems, and artificial intelligence in cardiac imaging. *Can J Cardiol.* 2018;34(7):827-38.
11. Mesquita CT. Artificial intelligence and machine learning in cardiology – a change of paradigm. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017;30(3):187-8.
12. Moore J. The Dartmouth College Artificial Intelligence Conference: The Next Fifty Years. *AI Magazine.* 2006;27(4):87-91.
13. Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind.* 1950;59(236):433-60.
14. Price, WN. Big data and black-box medical algorithms. *Sci Transl Med.* 2018;10(471):pi:eaa05333.
15. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(10):591-602.
16. Price, WN II. Black Box medicine. *Harvard J Law Tech.* 2015;28(2):419-467.
17. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial intelligence in cardiovascular imaging: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1317-35.
18. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart.* 2018;104(14):1156-64.
19. Al'Aref SJ, Anchouche K, Singh G, Slomka PJ, Kolli KK, Kumar A, et al. Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging. *Eur Heart J.* 2018;40(24):1975-86.
20. Somashekar SP, Sepulveda MJ, Puglielli S, Norden AD, Shortliffe EH, Rohit Kumar C, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol.* 2018;29(2):418-23.
21. IBM. Watson. New York: IBM; 2019 [Cited in 2018 Oct 10]. Available from: <https://www.ibm.com/watson/index.html>.
22. Samad MD, Wehner GJ, Arbabshirani MR, Jing L, Powell AJ, Geva T, et al. Predicting deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot using machine learning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(7):730-8.
23. Berikol GB, Yildiz O, Özcan IT. Diagnosis of acute coronary syndrome with a support vector machine. *J Med Syst.* 2016;40(4):84.

24. Betancur J, Rubeaux M, Fuchs TA, Otaki Y, Arnsen Y, Slipczuk L, et al. Automatic valve plane localization in myocardial perfusion SPECT/CT by machine learning: Anatomic and clinical validation. *J Nucl Med*. 2016;58(6):961-7.
25. Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Henriques J, Moraes J, Ferreira J. Integration of different risk assessment tools to improve stratification of patients with coronary artery disease. *Med Biol Eng Comput*. 2015;53(10):1069-83.
26. Al-Mallah MH, Elshawi R, Ahmed AM, Qureshi WT, Brawner CA, Blaha MJ, et al. Using machine learning to the association between cardiorespiratory fitness and all-cause mortality (from the Henry Ford Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2017;120(11):2078-84.
27. Smisek R, Hejc J, Ronzhina M, Nemcova A, Marsanova L, Kolarova J, et al. Multi-stage SVM approach for cardiac arrhythmias detection in short single-lead ECG recorded by a wearable device. *Physiol Meas*. 2018;39(9):094003.
28. Stuckey TD, Gammon RS, Goswami R, Depta JP, Steuter JA, Meine FJ 3rd, et al. Cardiac phase space tomography: a novel method of assessing coronary artery disease utilizing machine learning. *PLoS One*. 2018;13(8):e0198603.
29. Samad MD, Ulloa A, Wehner GJ, Jing L, Hartzel D, Good CW, et al. Predicting survival from large echocardiography and electronic health record datasets: optimization with machine learning. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):681-9.
30. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WC, McClelland R, et al. Cardiovascular event prediction by machine learning: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-101.
31. Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. *Ann Appl Stat*. 2008;2(3):841-60.
32. Cikes M, Sanchez-Martinez S, Claggett B, Duchateau N, Piella G, Butakoff C, et al. Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):74-85.
33. Kwon JM, Lee Y, Lee Y, Lee S, Park J. An algorithm based on deep learning for predicting in-hospital cardiac arrest. *Am Heart Assoc*. 2018;7(13):pii: e008678.
34. Rubin J, Parvaneh S, Rahman A, Conroy B, Babaeizadeh S. Densely connected convolutional networks for detection of atrial fibrillation from short single-lead ECG recordings. *J Electrocardiol*. 2018;51(6S):S18-S21.
35. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice. *Circulation*. 2018;138(16):1623-35.
36. Nakajima K, Kudo T, Nakata T, Kiso K, Kasai T, Taniguchi Y, et al. Diagnostic accuracy of an artificial neural network compared with statistical quantitation of myocardial perfusion images: a Japanese multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(13):2280-9.
37. Mortazavi BJ, Buchholz EM, Desai NR, Huang C, Curtis JP, Masoudi FA, et al. Comparison of machine learning methods with national cardiovascular data registry models for prediction of risk of bleeding after percutaneous coronary intervention. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196835.
38. Hernesniemi JA, Mahdiani S, Tynkkynen JA, Lyytikäinen LP, Mishra PP, Lehtimäki T, et al. Extensive phenotype data and machine learning in prediction of mortality in acute coronary syndrome - the MADDEC study. *Ann Med*. 2019;51(2):156-63.
39. Nannen V. The Paradox of Overfitting Volker Nannen. [thesis]. Países Baixos: Faculty of Artificial Intelligence at the University of Groningen; 2003.
40. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn*. 1995;20:273-97.
41. Bayes T. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, A. M. F. R. S. *Philos Trans R Soc Lond*. 1763;53:370-418.
42. Webb GI, Boughton JR, Wang Z. Not so naive bayes: aggregating one-dependence estimators. *Mach Learn*. 2005;58(1):5-24.
43. Watkins, DS. *Fundamentals of matrix computations*. 2th ed. New York: Wiley-Interscience; 2002.
44. Cover T, Hart P. (1967). Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Trans Inf Theory*. 1967;13(1):21-7.
45. Fix, E., Hodges, J.L. Discriminatory analysis, nonparametric discrimination: Consistency properties. Technical Report 4, USAF School of Aviation Medicine, Randolph Field, Texas, 1951.
46. Holland JH. *Adaptation in natural and artificial systems*. 2th ed. Cambridge, MA: MIT Press; 1992.
47. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32.
48. Ho TK. Random decision forests. In: *Proceedings of the 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition*; 1995 Aug 14-16; Montreal. Washington, DC: IEEE Computer Society; 1995. p.278-82.
49. MacQueen JB. Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations. *Proc. Fifth Berkeley Symp. on Math. Statist. and Prob*. 1967;1:281-97.
50. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys*. 1943;5(4):115-33.
51. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*. 1958;65(6):386-408.
52. Broomhead DS, Lowe D. Multivariable functional interpolation and adaptive networks. *Complex Syst*. 1988;2:321-55.
53. Friedman JH. Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Ann Stat*. 2001;29(5):1189-232.
54. Friedman JH. Stochastic gradient boosting. *Comput. Stat. Data Anal*. 2002;38(4):367-78.
55. Wang Y, Kosinski M. Deep neural networks are more accurate than humans at detecting sexual orientation from facial images. *J Pers Soc Psychol*. 2018;114(2):246-57.
56. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548(7668):413-9.
57. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):407-18.
58. Medina EL, Mesquita CT, Loques Filho O. Healthcare social networks for patients with cardiovascular diseases and recommendation systems. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(1):80-5.
59. Bittencourt MS. From evidence-based medicine to precision health: using data to personalize care. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(6):762-3.



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

# Tendências de Busca na Internet e Tendências de Mortalidade Regional: O Caso de Anticoagulantes Orais e Acidente Vascular Cerebral

*Internet Search Trends and Regional Mortality Tendencies: The Case of Oral Anticoagulants and Stroke*

Roberto Muniz Ferreira,<sup>1,2</sup>  Ísis da Capela Pinheiro,<sup>1,2</sup> João Roquette Fleury da Rocha<sup>1,2</sup>

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto do Coração Édson Saad,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Samaritano Botafogo – Cardiologia,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Introdução

Vários estudos relataram que até 30% dos casos de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico estão associados com fibrilação atrial (FA), especialmente na população idosa.<sup>1,2</sup> Apesar de o risco de embolia variar conforme características clínicas e comorbidades, a terapia anticoagulante tem mostrado consistentemente uma redução nas taxas de AVC de aproximadamente 70%.<sup>1</sup> No entanto, estudos prévios mostraram que as taxas de tratamento com varfarina eram baixas, mesmo em pacientes com risco elevado para eventos. Apesar da evidência de várias publicações mostrando a eficácia e a segurança dos antagonistas da vitamina K, sua complexa farmacocinética e a necessidade de monitoramento contínuo e ajustes frequentes da dosagem foram as principais justificativas para baixa adesão.<sup>3</sup>

Durante os últimos 10 anos, quatro Anticoagulantes Orais Diretos (AODs) tornaram-se disponíveis para prevenir eventos embólicos em pacientes com FA não valvular: dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana. Em agosto de 2011, a dabigatrana foi o primeiro AOD aprovado no Brasil para prevenção de AVC, seguido da rivaroxabana quatro meses depois. Dois anos depois, a apixabana também foi introduzida no mercado brasileiro e somente em fevereiro de 2018 a edoxabana se tornou disponível. Compara à varfarina, muitos ensaios sugeriram que os AODs não são inferiores na prevenção de AVCs isquêmicos e possivelmente superiores na redução da mortalidade, talvez devido à menor ocorrência de hemorragias intracranianas.<sup>4</sup> Além de não necessitar monitoramento laboratorial, os AODs têm uma farmacocinética mais previsível e uma incidência mais baixa de interações medicamentosas. Estudos recentes demonstraram um aumento na taxa de prescrições de anticoagulantes entre os médicos desde que os AODs se tornaram disponíveis na prática clínica.<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral/prevenção e controle; Isquemia Miocárdica/prevenção e controle; Disponibilidade de Medicamentos via Internet/tendências; Anticoagulantes/uso terapêutico; Varfarina; Dabigatrana; Rivaroxabana; Mortalidade/tendências.

**Correspondência:** Roberto Muniz Ferreira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto do Coração Édson Saad - Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ – Brasil  
E-mail: betomf@terra.com.br

Artigo recebido em 02/11/2019, revisado em 02/12/2019, aceito em 27/12/2019

Análise de tendência de busca na Internet é um método promissor para estimar a frequência com que intervenções médicas têm sido aplicadas na prática clínica. Publicações mais recentes sugeriram uma forte correlação entre os termos inseridos nas buscas na rede, decisões médicas e padrões de prescrição farmacológica para uma dada região.<sup>5</sup> No entanto, não está claro se esses padrões de busca também são preditivos de tendências regionais associadas a ventos clínicos.

## Tendências de busca na Internet na assistência à saúde

Atualmente, o Google talvez seja a ferramenta de busca mais utilizada, mesmo entre os profissionais de saúde. Os padrões de busca criados dentro do Google estão disponíveis desde 2004 e podem ser acessados a partir do Google Trends (Google Inc. Mountain View, CA, EUA). Em resumo, trata-se de uma ferramenta de acesso aberto que apresenta com que frequência um dado termo ou tópico foi buscado no programa de busca Google. Além disso, podem ser aplicados filtros para especificar uma região e o período para a análise. A frequência é apresentada como um número entre 0 e 100, que varia ao longo do intervalo de tempo pré-definido e representa uma proporção em relação ao ponto mais alto de popularidade. Assim, um valor de 100 indica o momento em que o termo ou tópico alcançou o interesse mais alto de busca, e um valor de zero correlaciona-se com menos que 1% da popularidade máxima.<sup>6</sup> Além disso, até cinco termos podem ser analisados simultaneamente, e um valor médio de popularidade é automaticamente gerado para cada termo durante o intervalo selecionado.

Os sistemas de busca de Internet têm o potencial de refletir o interesse geral de uma população sobre um dado tópico, dentro de um intervalo de tempo e uma região específicos. O Google Trends é um exemplo dessa ferramenta, e seus escores resultam de muitos fatores que influenciam diretamente o entendimento do público acerca do assunto pesquisado. Esses fatores incluem campanhas promocionais, cobertura da mídia, taxas de alfabetização e status socioeconômico. No entanto, quando pacientes e profissionais de saúde são expostos à informação e conhecimento, existe uma maior probabilidade de uma tomada de decisão informada em relação à implementação de intervenções médicas.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190768>

Um estudo de Kritz et al.,<sup>7</sup> mostrou que os médicos utilizam frequentemente sistemas gerais de busca para obterem conhecimento médico na prática diária, principalmente pela falta de tempo para uma pesquisa mais ampla.<sup>7</sup> Além disso, alguns países utilizam sistemas de busca como ferramentas de pesquisa epidemiológica para uma variedade de doenças, o que poderia ter implicações nas políticas públicas de saúde. Na França, o Sentinel Network é um sistema público de monitoramento de saúde pública em que médicos clínicos gerais utilizam dados baseados em rede para acompanhar padrões de doenças e potencialmente identificarem surtos em estágio inicial.<sup>8</sup>

Apesar de escores de popularidade não necessariamente refletirem os padrões de prescrição de medicamentos, estudos anteriores incluindo uma ampla variedade de medicamentos sugeriram que uma associação de fato existe. Essa associação foi demonstrada com estatinas e vários medicamentos não cardiovasculares.<sup>9,10</sup> Um estudo de Lippi et al.,<sup>6</sup> também apontou um aumento no volume de busca online por AODs, o que condiz com o rápido aumento na prática clínica.

### Tendências de busca na Internet para anticoagulantes orais e AVC

Apesar do aumento progressivo no número de publicações nessa área, a associação entre padrões específicos de busca de tratamento e variações subsequentes nos eventos clínicos populacionais necessita ainda ser demonstrada. Se uma relação realmente existe, os dados de busca poderiam funcionar como um substituto para efeitos em grande escala de um dado tratamento farmacológico ou intervenção em relação a desfechos clínicos específicos. A influência de anticoagulantes orais na epidemiologia de mortes relacionadas a AVC serve como um exemplo adequado nesse cenário, considerando que a maioria dos eventos cerebrovasculares isquêmicos são cardioembólicos e prevenidos por anticoagulantes orais. Hernandez et al.,<sup>11</sup> correlacionaram a variação geográfica no uso de anticoagulantes e as taxas de AVC em usuários do Medicare, demonstrando uma relação inversa entre as duas variáveis.<sup>11</sup>

Segundo o departamento de tecnologia da informação do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o número total de mortes relacionadas a AVC no Brasil diminuiu de 2006 a 2015, apesar que a redução mais significativa tenha ocorrido após 2011.<sup>12</sup> Além disso, AVC isquêmico e os casos de AVC sem classificação específica (ICD-10 códigos I63 e I64) foram a maioria dos eventos cerebrovasculares (70.2%), e apresentaram um padrão similar de declínio após 2011 (média de 49 406,4 ± 451 vs. 46447,2 ± 1633 de óbitos por ano antes e após 2011, respectivamente). Por outro lado, mortes por AVC hemorrágico (ICD-10 códigos I60, I61 e I62) aumentaram no mesmo período, apesar que em uma proporção bem menor (média de 19 740,4 ± 278 vs. 20 933,8 ± 446 de óbitos por ano antes e após 2011, respectivamente).<sup>13</sup>

Durante o mesmo período, quando varfarina, dabigatrana e rivaroxabana foram usadas como tópicos de busca, e o Brasil como a única região de busca, observou-se um franco declínio nos escores do Google Trends para varfarina após

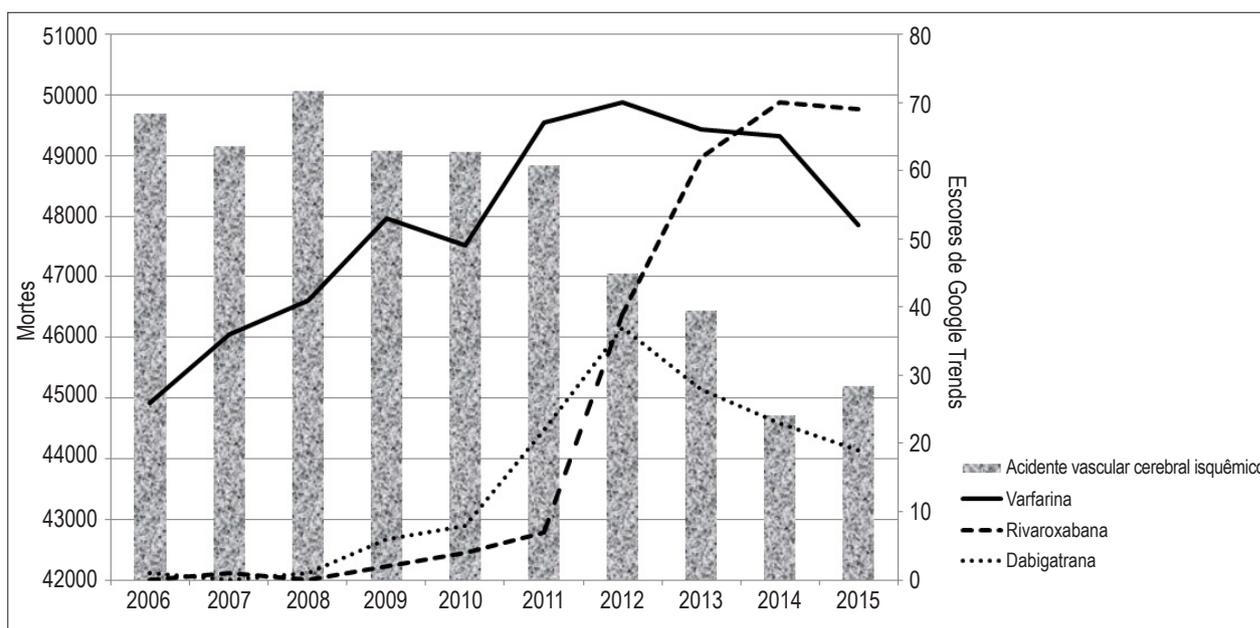
2011. Em 2015, o valor de popularidade havia atingido aproximadamente o mesmo nível que em 2009. Por outro lado, o score para rivaroxabana aumentou consideravelmente após 2011, e ultrapassou a popularidade da varfarina após 2013. O escore de busca para dabigatrana permaneceu consistentemente abaixo dos outros dois anticoagulantes por todo o período de tempo analisado. Deve-se ressaltar que, quando um tópico (ou seja, “medicamento”) é usado como opção de busca, os termos associados ao medicamento, incluindo nomes comerciais, também são contemplados.

Quando as mortes relacionadas a AVC e escores de busca são analisados em combinação, parece existir uma correlação inversa com AVC isquêmico e uma associação positiva com eventos hemorrágicos. Entre 2011 e 2015, mortalidade total e por AVC isquêmico diminuiu (Figura 1), ao passo que eventos hemorrágicos aumentaram (Figura 2) concomitantemente ao aumento dos escores do Google Trends para AODs. Mais importante, essa relação parece ter sido primariamente causada por um aumento da popularidade da rivaroxabana.

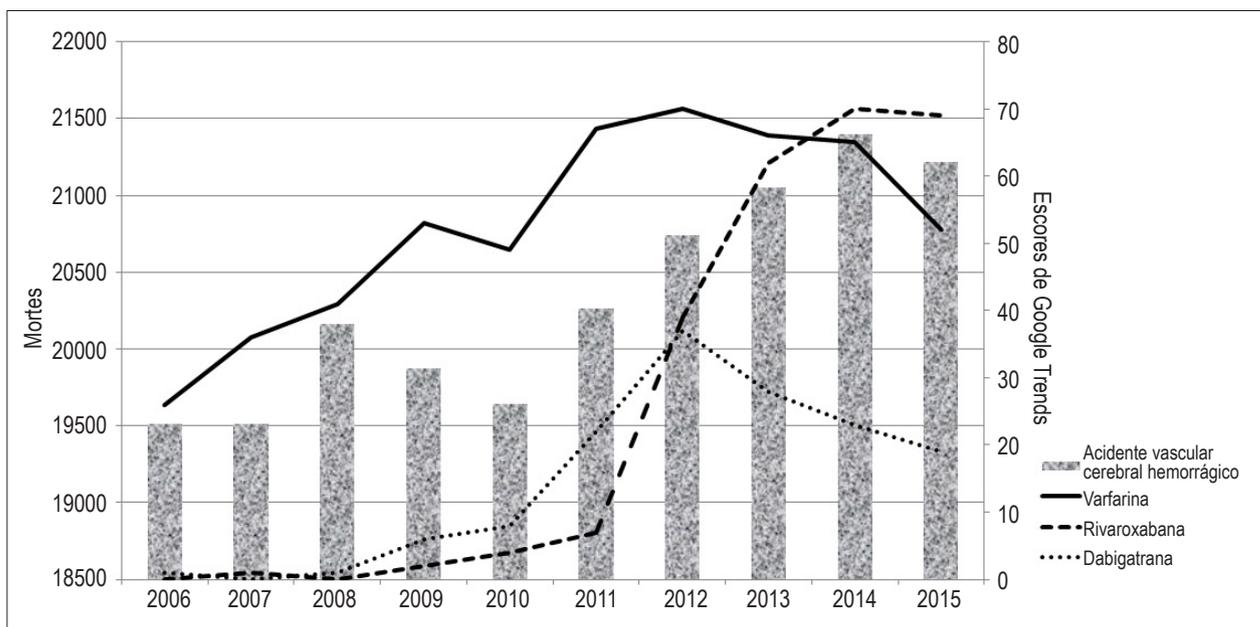
Uma vez que tem ocorrido um aumento progressivo na prescrição de anticoagulantes orais na prática clínica, além de um aumento na popularidade dos AODs na Internet em todo o mundo, modificações na incidência de eventos cerebrovasculares isquêmicos e hemorrágicos podem ser antecipadas.<sup>1,6</sup> No Brasil, tal impacto também seria esperado, já que desde 2015 a rivaroxabana já era a droga de maior receita de venda no mercado nacional, apenas quatro anos após ter se tornado disponível ao público.<sup>14</sup> Em apenas dois anos, a rivaroxabana ultrapassou a varfarina em volume de busca na Internet na maior parte do país. Esses achados provavelmente se devem a um aumento no uso de AODs, em vez de uma transição entre categorias de anticoagulantes. Os AODs tornaram-se opções atrativas quando a prevenção de AVC é considerada em FA, principalmente devido à sua farmacocinética previsível, provavelmente maior segurança e eficácia não inferior à de antagonistas da vitamina K.

Ao contrário do que foi encontrado em relação a AVC isquêmico, mortes relacionadas a AVC hemorrágico aparentemente aumentaram desde 2011. Apesar de tal aumento haver ocorrido em uma taxa mais lenta, a tendência parece também estar relacionada aos padrões de busca por rivaroxabana. Talvez essa tendência tenha sido consequente ao grande número de pacientes sem tratamento prévio que progressivamente receberam anticoagulantes, já que os AODs tendem a reduzir sangramento intracraniano em comparação à varfarina.

A maior utilização do escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc Score também pode ter contribuído para o aumento no número de pacientes recebendo terapia anticoagulante durante o período de estudo.<sup>1</sup> Além disso, considerando que a mortalidade total por AVC diminuiu significativamente, o padrão epidemiológico é comparável ao benefício líquido dos AODs descrito em muitos ensaios.<sup>4</sup> A possibilidade de que outros fatores, tais como políticas de saúde pública, maior controle dos fatores de risco cardiovascular, e melhores condições socioeconômicas, possa ter influenciado o número anual de mortes não pode ser excluída. Contudo, uma redução nas mortes relacionadas a AVC hemorrágico também já seria esperada como resultado



**Figura 1** – Mortes por acidente vascular cerebral isquêmico por ano e média de escores do Google Trends para anticoagulantes. Após 2011, houve um aumento na popularidade online da rivaroxabana acompanhada por um decréscimo no número total de mortes relacionadas a acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil.



**Figura 2** – Mortes por acidente vascular cerebral hemorrágico por ano e média de escores do Google Trends para anticoagulantes. Após 2011, houve um aumento na popularidade online da rivaroxabana acompanhada por um aumento escalonado no número de mortes relacionadas a acidente vascular cerebral hemorrágico no Brasil.

dessas intervenções. Até 2017, observou-se um declínio consistente nas mortes isquêmicas, enquanto os eventos hemorrágicos continuaram a aumentar.<sup>12</sup>

Apesar de os escores de busca fornecerem uma estimativa dos padrões de prescrição, não são um reflexo direto de utilização ou vendas regionais dos medicamentos. O acesso à Internet em 2014 estava disponível em aproximadamente

50% dos domicílios no Brasil e a taxa de analfabetismo em indivíduos acima de 65 anos ainda era alta (26,4%).<sup>15</sup> Assim, esses padrões devem ser interpretados considerando todos os potenciais vieses, principalmente pelo fato de os algoritmos específicos empregados pelo Google Trends não terem sido apresentados. Porém, uma vez que o acesso à Internet aumenta em todo o mundo, e novas

políticas são desenvolvidas para a redução das taxas de analfabetismo, as tendências de busca se tornarão cada vez mais correlacionados a padrões diários de comportamento.

### Conclusão

O progressivo crescimento da população mundial tem demandado o desenvolvimento de novos mecanismos para monitorar mudanças epidemiológicas tanto nas tendências de tratamento como nos padrões de doença. Nesse contexto, a Internet tornou-se uma ferramenta valiosa para reunir informações na tomada de decisão diária, particularmente no cuidado à saúde, em que a análise crítica dos dados coletados também é de suma importância. Nos últimos dez anos, o aumento em experiência clínica com AODs em pacientes com FA foi acompanhado por um aumento global significativo na popularidade dessas drogas em sistemas de busca na Internet. Esse fenômeno parece também estar ocorrendo em países de renda média, tal como o Brasil. No entanto, a associação entre tendências de buscas na rede e desfechos clínicos continua uma área pouco estudada. Existe a possibilidade de que a eficácia de políticas de saúde e intervenções em grande escala, tais como campanhas de vacinação, possam ser monitoradas por dados de busca online, principalmente em regiões onde a maioria da população tem acesso à Internet. Áreas específicas da medicina onde essa estratégia possa ser valiosa precisam ser determinadas e exploradas em estudos futuros.

### Referências

1. Katz D, Maddox T, Turakhia M, Gehi A, O'Brien E, Lubitz S, et al. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS<sub>2</sub> to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(5):e003476.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
3. Buckingham T, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: Why is the treatment rate so low?. *Clin Cardiol*. 2002;25(10):447-54.
4. López-López J, Sterne J, Thom H, Higgins J, Hingorani A, Okoli J, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359:j5631.
5. Moat H, Olivola C, Chater N, Preis T. Searching Choices: Quantifying Decision-Making Processes Using Search Engine Data. *Top Cogn Sci*. 2016;8(3):685-96.
6. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellini G, Favaloro E. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Ann Transl Med*. 2017;5(16):322.
7. Kritz M, Gschwandtner M, Stefanov V, Hanbury A, Samwald M. Utilization and Perceived Problems of Online Medical Resources and Search Tools

### Agradecimentos

Este estudo recebeu o apoio da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Instituto do Coração Edson Saad.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira RM, Pinheiro IC, Rocha JRF; Obtenção de dados e análise estatística: Ferreira RM.

### 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.

- Among Different Groups of European Physicians. *J Med Internet Res*. 2013;15(6):e122.
8. Blanchon T. Web-based sentinel provider surveillance network in France. In: Nkuchia M, Lynfield R, Van Beneden CA, de Valk H, eds. *Infectious disease surveillance*. Philadelphia: Willey-Blackwell; 2013. p.418-25.
9. Simmering J, Polgreen L, Polgreen P. Web search query volume as a measure of pharmaceutical utilization and changes in prescribing patterns. *Res Social Adm Pharm* 2014;10(6):896-903.
10. Schuster N, Rogers M, McMahon L. Using Search Engine Query Data to Track Pharmaceutical Utilization: A Study of Statins. *Am J Manag Care* 2010;16(8):e215-9.
11. Hernandez, I., Saba, S. and Zhang, Y. Geographic Variation in the Use of Oral Anticoagulation Therapy in Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke* 2017;48(8):2289-91.
12. Brasil. Ministério da Saúde. *Datasus. Informações estatísticas da saúde*. Brasília; 2018.
13. World Health Organization . (WHO). *International Classification of Diseases*. Washington; 2018.
14. Interfarma. *Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa; Guia 2016 Interfarma*. São Paulo; 2016.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). *Indicadores 2015*. Rio de Janeiro; 2018.



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

# Infarto do Miocárdio Inferior Evoluído com Pseudoaneurisma do Ventrículo Esquerdo: Um Dilema Diagnóstico

*Evolved Inferior Wall Myocardial Infarction with Left Ventricular Pseudoaneurysm: A Diagnostic Dilemma*

Sónia Gomes Coelho,<sup>1</sup> Clara F. Jorge,<sup>1</sup> Pedro B. Carlos,<sup>1</sup> Anne Delgado,<sup>2</sup> Leopoldina Vicente<sup>1</sup>

Centro Hospitalar Cova da Beira EPE - Department of Internal Medicine,<sup>1</sup> Covilhã - Portugal

Centro Hospitalar Cova da Beira EPE - Department of Cardiology,<sup>2</sup> Covilhã - Portugal

## Introdução

O pseudoaneurisma (PA) do ventrículo esquerdo (VE) constitui uma complicação mecânica rara do infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>1</sup> Resulta de ruptura miocárdica, em que o processo hemorrágico é contido pelo pericárdio aderente. Ocorre mais comumente na parede ventricular inferior e posterior, uma vez que a ruptura da parede anterior do ventrículo conduz habitualmente ao tamponamento cardíaco e morte imediata, enquanto que a face ínfero-posterior do coração se apoia sobre o diafragma, facilitando a contenção da cavidade ventricular pelo pericárdio.<sup>1-3</sup> Os métodos de imagem são cruciais para estabelecer o diagnóstico. A ecocardiografia transtorácica (ETT) e transesofágica permite o diagnóstico definitivo em 26% e 75% dos casos, respectivamente.<sup>1,2</sup> A ressonância magnética cardíaca (RMC) é útil no diagnóstico diferencial de PA e aneurisma do VE, com uma sensibilidade reportada de 100%.<sup>2</sup> A presença de realce tardio pericárdico na RMC é um achado altamente sugestivo de PA do VE, podendo representar o efeito da passagem de sangue para o espaço pericárdico quando da ruptura miocárdica, com subsequente inflamação e fibrose pericárdicas.<sup>1,2,4</sup>

## Relato do Caso

Mulher, 87 anos, com antecedentes pessoais relevantes de dislipidemia, bócio multinodular e quisto renal direito, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por quadro clínico, com 3 semanas de evolução, caracterizado por cansaço fácil e dispneia para pequenos esforços, pré-cordialgia com irradiação dorsal, tipo moínha, anorexia e náuseas. Encontrava-se hemodinamicamente estável, com fervores bibasais, sem outras alterações assinaláveis ao exame físico. O electrocardiograma mostrava supra-desnivelamento do segmento ST nas derivações DII, DIII e

## Palavras-chave

Infarto do Miocárdio/complicações; Pseudoaneurisma; Ruptura Cardíaca; Ecocardiografia/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética/métodos.

### Correspondência: Sónia Gomes Coelho •

Centro Hospitalar Cova da Beira EPE - Quinta do Alvito, 6200-251, Covilhã - Portugal

E-mail: s.coelho88@gmail.com

Artigo recebido em 19/11/2019, revisado em 12/01/2020, aceito em 19/02/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200029>

aVF. Laboratorialmente com elevação do valor da troponina I (551,1 ng/L) e NT-proBNP (12.568 pg/mL). A doente foi internada com o diagnóstico de IAM com elevação do segmento ST (IAMcST) inferior. Tendo em conta o tempo de evolução, considerou-se não ter indicação para fibrinólise. O ETT mostrou disfunção biventricular (fração de ejeção do VE de 40% por método Simpson Biplano), acinesia médio-basal pósterolateral e inferior com formação aneurismática (Figura 1), insuficiência mitral moderada e hipertensão arterial pulmonar moderada. Realizou teste de isquemia (cintilografia de perfusão do miocárdio) sem evidência de isquemia, documentando defeito fixo na parede inferior, não sendo candidata a coronariografia. A doente teve alta com estabilidade clínica e medicada com dupla antiagregação plaquetar, estatina e beta-bloqueante (baixa dose). Passados dois dias regressou ao SU com clínica sugestiva de insuficiência cardíaca. A doente estava taquicárdica, polipneica, com necessidade de aporte suplementar de oxigênio. Radiologicamente visualizava-se derrame pleural bilateral. Eletrocardiograficamente sem alterações dinâmicas. Repetiu-se o ETT observando-se derrame pericárdico moderado, sem sinais de compromisso hemodinâmico, e aumento das dimensões do aneurisma, colocando-se a possibilidade de tratar-se de um PA (Figura 2). Fez RMC em outra instituição (Figuras 3 e 4) que confirmou tratar-se de PA da parede inferior do ventrículo com 7x5,4 cm, de colo largo (3,5 cm), com trombo parietal. O caso foi discutido com a equipe de cirurgia cardiotorácica, que tendo em conta a idade avançada, estado de fragilidade e irreversibilidade do quadro clínico, considerou que a doente apresentava elevada morbimortalidade intra e peri-operatória, não beneficiando de tratamento cirúrgico. A doente evoluiu em choque cardiogénico, vindo a falecer após quatro dias de internamento.

## Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Coelho SG, Jorge CF, Carlos PB, Delgado A, Vicente L; Análise e interpretação dos dados: Coelho SG, Jorge CF, Carlos PB, Delgado A, Vicente L; Redação do manuscrito: Coelho SG. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Coelho SG, Jorge CF, Carlos PB, Delgado A, Vicente L.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

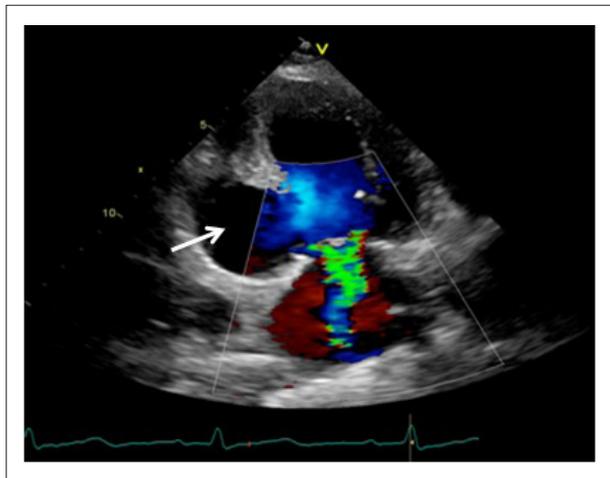
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

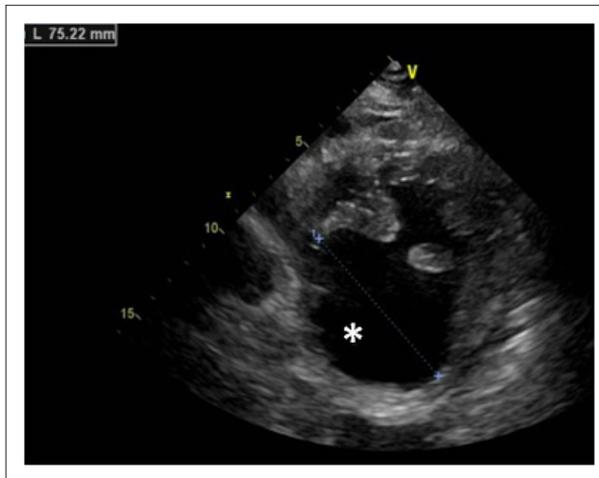
Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

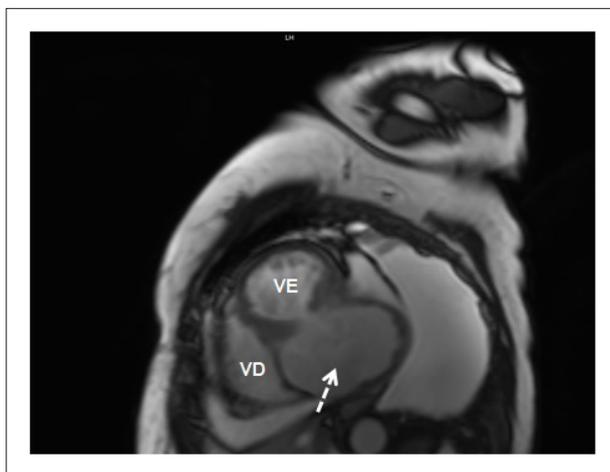
Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



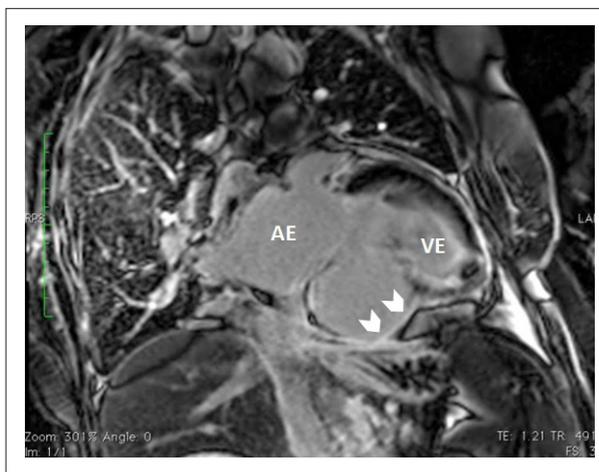
**Figura 1** - Ecocardiografia transtorácica (incidência apical 2 câmaras) evidenciando formação aneurismática (seta).



**Figura 2** - Ecocardiografia transtorácica (incidência eixo curto) sugestiva de pseudoaneurisma da parede inferior do ventrículo esquerdo (asterisco).



**Figura 3** - Ressonância magnética cardíaca (imagem estática de um cine, eixo curto) confirmando a presença de volumoso pseudoaneurisma ventricular esquerdo (seta tracejada). VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.



**Figura 4** - Ressonância magnética cardíaca, após injeção de gadolínio, observando-se a presença de realce tardio sobre os folhetos pericárdicos (pontas de seta), apoiando o diagnóstico de pseudoaneurisma. AE: aurícula esquerda; VE: ventrículo esquerdo.

## Referências

1. Faustino M, Ranchordás S, Abecasis J, Freitas A, Ferreira M, Gil V, et al. Pseudoaneurisma ventricular esquerdo – um desafio diagnóstico. Rev Port Cardiol. 2016; 35(6):373.e1-373.e6.
2. Inayat F, Ghani AR, Riaz I, Ali NS, Sarwar U, Bonita R, et al. Left Ventricular Pseudoaneurysm: An Overview of Diagnosis and Management. J Investig Med High Impact Case Rep. 2018 Aug 2;6:2324709618792025
3. Falcão JLAA, Falcão SNRS, Garcia MFMA, Arruda ALMA, Hueb AC, Jatene FB, et al. Pseudoaneurisma de Ventriculo Esquerdo Associado a Insuficiência Mitral Grave Complicando Infarto Agudo do Miocárdio Infero-Látero-Dorsal. Arq Bras Cardiol. 2005;84(6):488-91.
4. Oliveira SM, Dias P, Pinho T, Gavina C, Almeida PB, Madureira AJ, et al. Pseudoaneurisma gigante do ventrículo esquerdo: contributo diagnóstico de diferentes modalidades de imagem não invasivas. Rev Port Cardiol. 2012; 31(6):439-44.



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

## Ações Transmurais Inotrópicas e Antiarrítmicas da Ranolazina em um Modelo Celular da Síndrome do QT Longo Tipo 3

### *Inotropic and Antiarrhythmic Transmural Actions of Ranolazine in a Cellular Model of Type 3 Long QT Syndrome*

Victor Martins Miranda,<sup>1</sup> Samuel Santos Beserra,<sup>1</sup> Danilo Roman-Campos<sup>1</sup>

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Biofísica, Edifício de Ciências Biomédicas,<sup>1</sup> São Paulo, SP - Brasil

#### Resumo

A Ranolazina (RANO), conhecida na clínica como Ranexa, é um fármaco que previne a arritmia cardíaca através da inibição da corrente de sódio tardia ( $I_{NaT}$ ). Um gradiente de voltagem transmural do canal Nav1.5 encontra-se na parede ventricular esquerda do coração. Assim, investigamos os efeitos da RANO em cardiomiócitos saudáveis e em modelo celular da Síndrome do QT longo tipo 3 (SQTL tipo 3). Usamos células isoladas do endocárdio (ENDO) e do epicárdio (EPI) e um software de medição com detecção de bordas por vídeo e microscopia de fluorescência para monitorar os transientes de cálcio. A RANO (0,1, 1, 10 e 30  $\mu$ M, a 25°C) em uma série de frequências de estimulação teve impacto pouco significativo sobre ambos os tipos de células, mas a RANO (30  $\mu$ M) a 35°C minimizou o encurtamento dos sarcômeros em ~21% para células do endocárdio. Em seguida, para simular a SQTL tipo 3, as células do ENDO e EPI foram expostas à toxina ATX-II da anêmona do mar, que aumenta a  $I_{NaT}$ . As arritmias celulares induzidas por ATX-II foram suprimidas com o uso da RANO (30  $\mu$ M) a 35°C. Com base nesses resultados, podemos concluir que a RANO tem um impacto pouco significativo sobre o encurtamento dos sarcômeros de células saudáveis do ENDO e EPI. Além disso, ela suprime as arritmias induzidas por  $I_{NaT}$  para níveis semelhantes nas células do ENDO e EPI.

#### Introdução

A arritmia nas doenças cardiovasculares é uma das principais causas de morte no mundo todo.<sup>1</sup> A ação antiarrítmica da ranolazina é atribuída à diminuição do componente de inativação lenta da corrente cardíaca interna através do Nav1.5, conhecida como corrente de sódio tardia ( $I_{NaT}$ ).<sup>2</sup> Apesar dos avanços importantes na compreensão dos mecanismos celulares subjacentes à ação da RANO, a sua ação transmural nas células musculares do coração permanece incerta. Consequentemente, neste estudo, nossa hipótese é

#### Palavras-chave

Arritmias, Síndrome do QT Longo do Tipo 3, ATX-II, Ranolazina, Corrente Tardia de Sódio, Contração.

que a RANO desempenha uma ação transmural nas células saudáveis do endocárdio (ENDO) e epicárdio (EPI) estimuladas por região, bem como nas arritmias e perturbação do cálcio induzidas pela toxina de anêmona (ATX-II),<sup>3</sup> que aumenta a  $I_{NaT}$  e simula vários aspectos da Síndrome do QT longo tipo 3 (SQTL tipo 3), uma doença relacionada ao aumento da  $I_{NaT}$  nas células do coração.<sup>2</sup>

#### Métodos

##### Animais

Foram usados ratos Wistar machos (160-250 g; com 5 a 7 semanas de vida) nos experimentos. Todos os procedimentos experimentais foram realizados conforme as diretrizes institucionais, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de revisão ética local. Os cardiomiócitos foram isolados conforme descrito anteriormente.<sup>4</sup>

##### O encurtamento do sarcômero e o transiente de cálcio

Os experimentos foram conduzidos como descrito anteriormente pelo nosso grupo.<sup>5</sup> As células foram perfundidas com RANO (Alomone, Israel) a 0,1, 1, 10, ou 30  $\mu$ M a partir de uma solução stock de 10 mM. Os dados foram normalizados como a função de contração do sarcômero antes da exposição à RANO. Para acessar o efeito antiarrítmico da RANO após exposição ao ATX-II (6 nM) (Alomone, Israel), os tempos para 90% de relaxamento do sarcômero (T90R) e recaptação de cálcio (T90Ca<sup>2+</sup>) foram registrados como índices arrítmicos. Adicionalmente, 10 mM de Tetrodotoxina (TTX) (Alomone, Israel) foi utilizado para confirmar que o fenótipo observado era de fato decorrente da  $I_{NaT}$ .

##### Análise estatística

Todos os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Diferenças significativas foram determinadas usando o teste de T não pareado de duas amostras ou ANOVA de uma via para medidas repetidas, seguidos de análises post-hoc (Teste de Tukey). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Os cardiomiócitos de pelo menos dois corações diferentes foram usados em cada experimento.

#### Resultados e Discussão

Estudos anteriores demonstraram que os cardiomiócitos saudáveis apresentam  $I_{NaT}$ .<sup>6</sup> Além disso, um gradiente de corrente de sódio foi registrado na parede ventricular esquerda

Correspondência: Danilo Roman Campos •

Universidade Federal de São Paulo – Biofísica - Rua Botucatu, 862. CEP 04023-062, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: drcbio@gmail.com

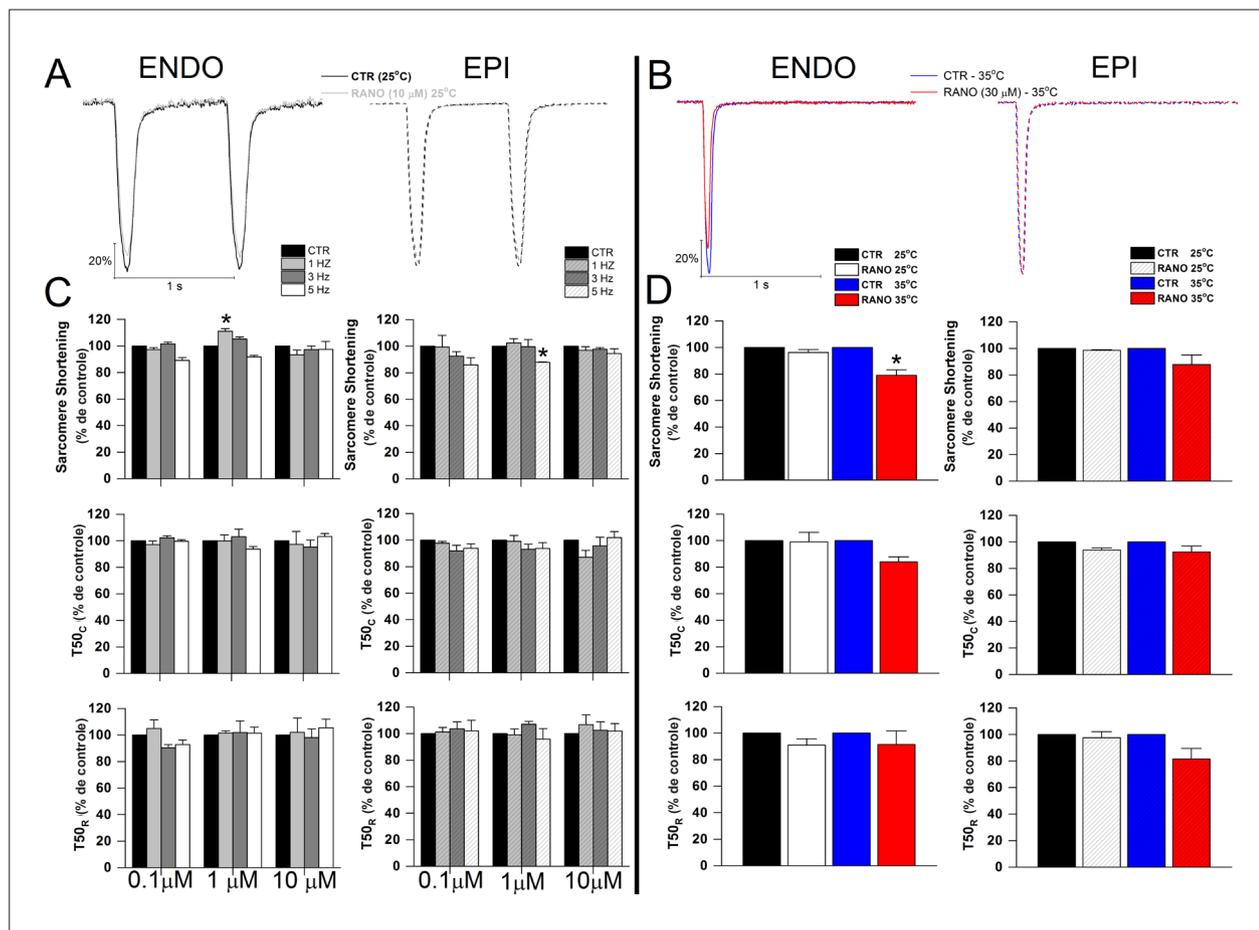
Artigo recebido em 03/04/2019, revisado em 19/08/2019, aceito em 10/09/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190220>

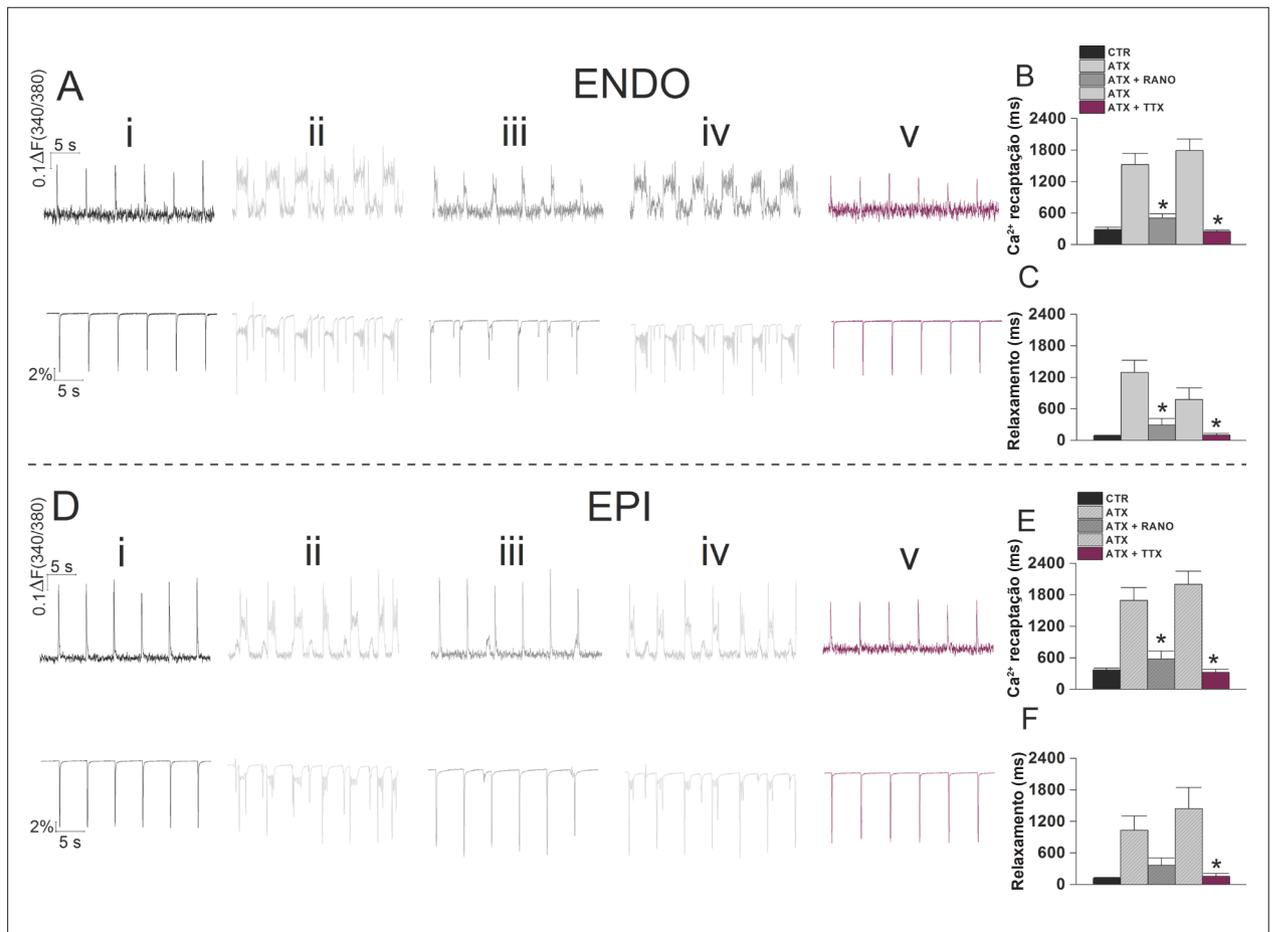
que, conforme vem sendo relatado, é maior nas células do ENDO no que nas células do EPI.<sup>7</sup> Desse modo, levantamos a hipótese de que as células do ENDO apresentam maior  $I_{NaT}$  quando comparadas com as células do EPI. Uma vez que a  $I_{NaT}$  modula o  $[Ca^{2+}]_i$  nos cardiomiócitos,<sup>8</sup> a RANO seria capaz de minimizar a contração em ambos os grupos celulares, porém com maior potência nas células do ENDO e EPI. Para testar essas hipóteses, as células foram perfundidas a 25°C com RANO; Entretanto, a RANO não foi capaz de minimizar o encurtamento do sarcômero nos cardiomiócitos do ENDO e do EPI (Figuras 1A e C). Uma tendência semelhante foi observada quando os cardiomiócitos foram expostos à RANO (30  $\mu$ M) e estimulados a 0,2 Hz. Quando as células do ENDO e EPI foram expostas à RANO (30  $\mu$ M) e estimuladas a 0,2 Hz, usando uma solução de perfusão a 35°C, o encurtamento do sarcômero foi reduzido nas células do ENDO em ~21% ( $p < 0.05$ ), mas não nas células do EPI (Figuras 1B e D). Desse modo, corroborando os achados anteriores, nossos resultados sugerem que as células saudáveis do ENDO de fato apresentam maior  $I_{NaT}$  do que as células do EPI. Entretanto, também é importante observar que a RANO

(30  $\mu$ M) também poderia bloquear a corrente de cálcio tipo L nos cardiomiócitos.<sup>9</sup>

Para melhor compreensão do mecanismo subjacente ao encurtamento do sarcômero induzido por RANO, experimentos posteriores foram realizados a 35°C. Os cardiomiócitos foram carregados com Fura-2/AM para monitorar a oscilação de cálcio durante a contração celular, e as células foram expostas à ATX-II para aumentar a  $I_{NaT}$  e induzir um fenótipo de SQTl tipo 33 (Figura 2). As células do ENDO (Figuras 2A, B e C) e do EPI (Figuras 2D, E e F) expostas ao ATX-II mostraram evidentes perturbações do cálcio e arritmias mecânicas simultâneas. A RANO (30  $\mu$ M) minimizou expressivamente o fenótipo arritmico induzido por ATX-II em ambos os grupos celulares para extensões similares. Para confirmar que o fenótipo arritmico observado nos nossos experimentos foram realmente atribuídos à  $I_{NaT}$  as células foram expostas ao ATX-II (6 nM) [Figura 2A (iv) e Figura 2D (iv)], após exposição a 10  $\mu$ M de TTX e ATX-II (6 nM) [Figura 2A (v) e Figura 2D (v)]. Os resultados confirmaram que o fenótipo arritmico observado foi decorrente do incremento da  $I_{NaT}$ . Apesar de as células do ENDO dos ratos ter apresentado



**Figura 1** – Efeito Inotrópico da ranolazina (RANO) sobre o encurtamento do sarcômero dos cardiomiócitos do ENDO e EPI. Registros característicos de encurtamento do sarcômero antes (preto (25°C) e azul (35°C)) e após (cinza claro (25°C) e vermelho (35°C)) exposição do cardiomiócito do ENDO (esquerda) e EPI (direita) à RANO ((A) 10 and (B) 30  $\mu$ M). Efeito inotrópico da RANO (0,1, 1, e 10  $\mu$ M) (C) e 30  $\mu$ M (D) sobre o encurtamento do sarcômero (barras superiores); tempo normalizado de contração do sarcômero para 50% (T50c) (barras do meio) e; tempo normalizado de relaxamento do sarcômero para 50% (T50r) (barras inferiores). As barras tracejadas representam as células do EPI ( $n = 3-6$  células/concentração). \* $p < 0,05$ , na comparação antes e depois de exposição à RANO.



**Figura 2** – Ação da ranolazina (RANO) nos cardiomiócitos do ENDO e EPI expostos ao ATX-II e estimulados a 0,2 Hz. Traços característicos de transientes de cálcio (traços superiores) e encurtamento dos sarcômeros dos cardiomiócitos (traços inferiores) após contato com solução de Tyrode (i), ATX-II (6 nM) (ii), ATX-II (6 nM) + RANO (30 μM) (iii), ATX-II (6 nM) (iv), e ATX-II (6 nM) + TTX (10 μM) (v) nas células do ENDO (A) e EPI (D). Tempo para 90% de reuptação de Ca<sup>2+</sup> nas células do ENDO (n = 8 células) (B) e EPI (n = 6 células) (E). Tempo para 90% de relaxamento do sarcômero nas células do ENDO (C) e EPI (F). \* p < 0,05, quando comparado com o grupo ATX-II.

maiores correntes de sódio em relação às células do EPI,<sup>7,10</sup> o fenótipo arritmico induzido por ATX-II e a extensão dos efeitos antiarrítmicos da Raneza foram semelhantes em ambos os grupos celulares.

Curiosamente, o intervalo de concentração terapêutica da RANO é de 1–10 μM.<sup>11</sup> A aparente discrepância no potencial da RANO pode ser explicada pelo fato de que o ATX-II nas doses de 1–10 nM induz maior I<sub>NaT</sub> nos cardiomiócitos do que aquele observado nas doenças cardiovasculares.<sup>3,6</sup>

## Conclusão

A RANO exerceu pouca influência sobre o encurtamento do sarcômero de cardiomiócitos saudáveis e suprimiu as arritmias induzidas por I<sub>NaT</sub> a extensões semelhantes nas células do ENDO e EPI.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Campos DR; Obtenção de dados: Miranda

VM, Beserra SS; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Miranda VM, Campos DR.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP nº 2014/09861-1.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Victor Martins de Miranda pela Universidade Federal de São Paulo.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEUA UNIFESP sob o número de protocolo 2435/70816. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

### Errata

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.

### Referências

1. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4):620-37.
2. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol Rev*. 2017;97(1):89-134.
3. Clark RB, Giles WR. Current-voltage relationship for late Na(+) current in adult rat ventricular myocytes. *Curr Top Membr*. 2016;78:451-78.
4. Santos-Miranda A, Cruz JS, Roman-Campos D: Electrical properties of isolated cardiomyocytes in a rat model of thiamine deficiency. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):242-5.
5. Santos MS, Oliveira ED, Santos-Miranda A, Cruz JS, Gondim ANS, Menezes-Filho JER, et al. Dissection of the effects of quercetin on mouse myocardium. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):550-9.
6. Iyer V, Roman-Campos D, Sampson KJ, Kang G, Fishman GI, Kass RS. Purkinje cells as sources of arrhythmias in long QT syndrome type 3. *Sci Rep*. 2015 Aug 20;5:13287.
7. Rosati B, Grau F, McKinnon D. Regional variation in mRNA transcript abundance within the ventricular wall. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40(2):295-302.
8. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light PE, McVeigh JJ, Clanachan AS: Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(6):1031-8.
9. Allen TJ, Chapman RA. Effects of ranolazine on L-type calcium channel currents in guinea-pig single ventricular myocytes. *Br J Pharmacol*. 1996;118(2):249-54.
10. Honen BN, Saint DA: Heterogeneity of the properties of INa in epicardial and endocardial cells of rat ventricle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(3):161-6.
11. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1375-82.



## Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas – 2020

**Realização:** Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia

**Conselho de Normatizações e Diretrizes (2020-2021):** Brivaldo Markman Filho, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aurora Felice Castro Issa, Bruno Ramos Nascimento, Harry Correa Filho, Marcelo Luiz Campos Vieira

**Coordenador de Normatizações e Diretrizes (2020-2021):** Brivaldo Markman Filho

**Autores do Posicionamento:** José Fernando Vilela-Martin,<sup>1</sup> Juan Carlos Yugar-Toledo,<sup>1</sup> Manuel de Carvalho Rodrigues,<sup>2,3</sup> Weimar Kunz Sebba Barroso,<sup>4</sup> Luís Carlos Bronze S. Carvalho,<sup>5</sup> Francisco José Torres González,<sup>6</sup> Celso Amodeo,<sup>7</sup> Vitor Manuel Margarido Paixão Dias,<sup>8</sup> Fernando Carvalho Moreira Pinto,<sup>9</sup> Luís Filipe Reis Martins,<sup>10</sup> Marcus Vinícius Bolívar Malachias,<sup>11</sup> Paulo Cesar Veiga Jardim,<sup>12,13</sup> Dilma do Socorro Moraes de Souza,<sup>14</sup> Oswaldo Passarelli Júnior,<sup>15</sup> Eduardo Costa Duarte Barbosa,<sup>16</sup> Jorge Junqueira Polonia,<sup>17</sup> Rui Manoel dos Santos Póvoa<sup>7</sup>

Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP),<sup>1</sup> São José do Rio Preto, SP – Brasil

Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira,<sup>2</sup> Covilhã – Portugal

Universidade da Beira Interior,<sup>3</sup> Covilhã – Portugal

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás (UFG),<sup>4</sup> Goiânia, GO – Brasil

Marinha Portuguesa,<sup>5</sup> Lisboa – Portugal

Vithas Hospital Nisa 9 de Outubro,<sup>6</sup> Valencia – Espanha

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),<sup>7</sup> São Paulo, SP – Brasil

Centro Hospitalar de Vila Nova Gaia,<sup>8</sup> Espinho – Portugal

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.,<sup>9</sup> Santa Maria da Feira – Portugal

Hospital Escola da Universidade Fernando Pessoa,<sup>10</sup> Cosme – Portugal

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,<sup>11</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Goiás (UFG),<sup>12</sup> Goiânia, GO – Brasil

Hospital do Coração De Goiás,<sup>13</sup> Goiânia, GO – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA),<sup>14</sup> Belém, PA – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,<sup>15</sup> São Paulo, SP – Brasil

Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre,<sup>16</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,<sup>17</sup> Porto – Portugal

**Este posicionamento deverá ser citado como:**

Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Rodrigues MC, Barroso WKS, Carvalho LCBS, González FJT et al. Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):736-751

**Nota:** estes Posicionamentos se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

**Correspondência:** Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

# Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências Hipertensivas – 2020  
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador do Posicionamento:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Celso Amodeo	Medtronic	Não	Não	Não	Novonordisk, Pfizer, Sankyo	Medley	Não
Dilma do Socorro Moraes de Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Costa Duarte Barbosa	Não	Servier, EMS	Não	Não	Servier, EMS, Torrent	EMS, Medley, Novartis	Não
Fernando Carvalho Moreira Pinto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Francisco José Torres González	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jorge Junqueira Polonia	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jose Fernando Vilela-Martin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juan Carlos Yugar-Toledo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luís Carlos Bronze S. Carvalho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luís Filipe Reis Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Manuel de Carvalho Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcus Vinícius Bolivar Malachias	Não	Libbs, Biolab	Não	Não	Não	Libbs, Biolab, Aché	Não
Oswaldo Passarelli Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo César Veiga Jardim	Não	Não	Não	Não	Não	Biolab, Aché, Libbs	Não
Rui Manoel dos Santos Póvoa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Vitor Manuel Margarido Paixão Dias	Não	Não	Não	Não	Servier, Tecnimede	Não	Não
Weimar Kunz Sebba Barroso	Boehringer, Torrent, EMS, Amgen, AstraZeneca, Novartis	EMS, Servier, Medley, Omron, Cardios	Omron	Não	EMS, Servier	EMS, Servier, Medley	Não

## Sumário

<b>1. Definição, Epidemiologia e Classificação das Emergências Hipertensivas</b> .....	738
<b>2. Aspectos Fisiopatológicos da Emergência Hipertensiva</b> .....	739
2.1. Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral .....	739
<b>3. Avaliação Clínica e Laboratorial</b> .....	740
<b>4. Tratamento das Emergências Hipertensivas: Princípios Gerais, Principais Fármacos e Dosagens</b> .....	740
<b>5. Encefalopatia Hipertensiva</b> .....	741
5.1. Manifestações Clínicas .....	741
5.2. Diagnóstico .....	741
5.3. Tratamento .....	742
<b>6. Hipertensão Maligna ou Acelerada</b> .....	742
<b>7. Acidente Vascular Cerebral e Emergência Hipertensiva</b> .....	743
7.1. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico .....	743
7.2. Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico .....	744
<b>8. Síndromes Coronarianas Agudas e Emergência Hipertensiva</b> .....	744
<b>9. Disfunção Ventricular Esquerda Aguda na Emergência Hipertensiva</b> .....	745
<b>10. Síndromes Aórticas Agudas</b> .....	745
10.1. Tratamento .....	745
<b>11. Emergências Hipertensivas na Gestação</b> .....	745
11.1. Tratamento .....	746
<b>12. Emergências Adrenérgicas</b> .....	746
<b>13. Drogas Ilícitas e Emergência Hipertensiva</b> .....	747
<b>14. Emergência Hipertensiva no Pós-Operatório de Cirurgia Vascular</b> .....	748
<b>Referências</b> .....	748

## 1. Definição, Epidemiologia e Classificação das Emergências Hipertensivas

A emergência hipertensiva (EH) está integrada em um quadro nosológico mais geral denominado crise hipertensiva (CH). A CH representa situações clínicas que cursam com elevação aguda da pressão arterial (PA), geralmente níveis de PA sistólica (PAS)  $\geq$  180 mmHg e diastólica (PAD)  $\geq$  120 mmHg, que podem resultar ou não em **lesões de órgãos-alvo** (LOA) (coração, cérebro, rins e artérias).<sup>1-5</sup> A CH pode se apresentar sob duas formas distintas em relação à gravidade e ao prognóstico: a urgência hipertensiva (UH) e a EH. Casos de EH cursam com elevação acentuada da PA associada a LOA e risco imediato de morte, fato que requer redução rápida e gradual dos níveis tensionais em minutos a horas, com monitoramento intensivo e uso de fármacos por via endovenosa (EV).<sup>1-5</sup> Ela pode se manifestar como um evento cardiovascular, cerebrovascular, renal ou na gestação, na forma de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. Embora a definição clássica das duas apresentações da CH a descreva com valores acima dos 180/120 mmHg, atualmente o maior consenso se estabelece no conceito de que mais do que os valores é o dano ou o risco iminente de acometimento de órgãos-alvo que distingue a EH da UH. Assim, a UH caracteriza-se por elevações da PA, sem LOA e sem risco de morte iminente, fato que permite redução mais lenta dos níveis de PA em período de 24 a 48 horas. Atualmente, existe uma ampla discussão sobre a real existência do diagnóstico “urgência hipertensiva”.<sup>6</sup> Muitos preconizam que esta classificação necessita ser atualizada (se não abandonada) e que a maior importância diagnóstica é a observação dos sinais/sintomas e da disfunção aguda dos órgãos-alvo, mais do que no valor da PA. Outros acreditam que o termo correto deveria ser “elevação da PA sem LOA em evolução”.<sup>5,7</sup>

Como visto, embora o nível de PA seja frequentemente muito elevado ( $\geq$  180/120 mmHg), não é isso que define EH, mas o comprometimento dos órgãos-alvo. Portanto, o padrão numérico que define a CH é conceitual e serve como parâmetro de conduta, mas não deve ser usado como critério absoluto.

Se a definição de CH hoje está mais universalmente aceita, a epidemiologia e prevalência desta condição são ainda questões de baixo conhecimento da comunidade científica. Na literatura, existem poucos estudos sobre o tema e todos eles com número limitado de participantes. Atualmente, discute-se a hipótese de a não adesão ao tratamento ser um dos fatores mais prevalentes na etiologia da CH, sem especificações quanto à separação entre UH e EH. Nos EUA, nos maiores estudos seriados a incidência de CH é de cerca de 4,8%, sendo 0,8% atribuída às EH.<sup>8,9</sup> Outros centros mostram que a CH responde por uma taxa variável de 0,45 a 0,59% de todos os atendimentos de emergência hospitalar e 1,7% das emergências clínicas, sendo a UH mais comum do que a EH.<sup>10-12</sup> Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e edema agudo de pulmão (EAP) são as situações clínicas mais encontradas nas EH.<sup>10,11</sup> Estima-se que cerca de 1% dos indivíduos hipertensos possa vir a apresentar uma CH ao longo da sua vida.<sup>1,2</sup> As situações clínicas envolvidas em uma EH, de acordo com as LOA, são mostradas na Tabela 1. A Tabela 2 mostra as principais situações relacionadas à UH.

# Posicionamento

**Tabela 1 – Situações que cursam com lesões em órgãos-alvo caracterizando emergências hipertensivas<sup>1-5</sup>**

<b>Hipertensão grave associada a complicações agudas</b>
<b>Eventos cerebrovasculares</b>
- Encefalopatia hipertensiva
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia subaracnoide
- AVC isquêmico
<b>Eventos cardiocirculatórios</b>
- Dissecção aguda de aorta
- Edema agudo de pulmão com insuficiência ventricular esquerda
- Infarto agudo do miocárdio
- Angina instável
<b>Doença renal</b>
- Insuficiência renal rapidamente progressiva
<b>Crises adrenérgicas graves</b>
- Crise do feocromocitoma
- Superdosagem de drogas ilícitas (cocaína, crack, LSD)
<b>Hipertensão na gestação</b>
- Eclâmpsia
- Pré-eclâmpsia grave
- Síndrome "HELLP"
- Hipertensão grave em final de gestação

HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia; AVC: acidente vascular cerebral; LSD: dietilamida do ácido lisérgico.

## 2. Aspectos Fisiopatológicos da Emergência Hipertensiva

A fisiopatogenia da EH não é completamente elucidada. De forma geral, dois mecanismos diferentes podem desempenhar papéis centrais em sua fisiopatogênese. O primeiro é o desequilíbrio no sistema de autorregulação do leito vascular, que cursa com redução da pressão de perfusão, com consequente diminuição do fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular, originando estresse mecânico e lesão endotelial.<sup>13</sup> O segundo mecanismo é a ativação do sistema renina-angiotensina, levando a uma maior vasoconstrição, produzindo um ciclo vicioso de lesão endotelial, necrose fibrinoide de arteríolas e subsequente isquemia.<sup>14</sup> A lesão vascular provoca deposição de plaquetas e fibrina, caracterizando também o estado protrombótico.<sup>15</sup> Posterior isquemia resultante estimula a liberação de mais substâncias vasoativas, criando um círculo vicioso.

### 2.1. Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral

O conhecimento do mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo para os órgãos-alvo (fluxo cerebral, coronariano e renal) é vital para uma melhor conduta anti-hipertensiva nos casos de EH. A autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é mantida pela relação entre pressão de perfusão

**Tabela 2 – Situações que cursam com urgências hipertensivas<sup>1-5</sup>**

<b>Hipertensão grave associada a:</b>
- Insuficiência coronariana
- Insuficiência cardíaca
- Aneurisma de aorta
- Acidente vascular cerebral não complicado
- Epistaxe grave
- Queimaduras extensas
- Estados de hipocoagulabilidade
<b>Vasculites sistêmicas</b>
- Peri-operatório
- Pré-operatório em cirurgias de urgência
- Intraoperatório (cirurgias cardíacas, vasculares, neurocirurgias, feocromocitoma etc.)
- Hipertensão estágio III no pós-operatório (transplante de órgão, cirurgias cardíacas, vasculares, neurocirurgias etc.)
<b>Crises adrenérgicas leves/moderadas</b>
- Síndrome do rebote (suspensão súbita de inibidores adrenérgicos)
- Interação medicamentoso-alimentar (tiramina vs. inibidores da MAO)
- Consumo excessivo de estimulantes (anfetaminas, tricíclicos etc.)
<b>Na gestação</b>
- Pré-eclâmpsia
- Hipertensão estágio III

MAO: monoaminoxidase.

cerebral (PPC) e resistência cerebrovascular (RCV), isto é,  $FSC = PPC/RCV$  ( $PPC =$  pressão arterial média – pressão venosa média). PPC é a diferença entre a PA, que ajuda na irrigação dos tecidos, e a pressão venosa. Sob PPC normal, a pressão venosa não é importante, de modo que a PPC é equivalente à PA. Reduções na PPC podem ser causadas por reduções na PA ou aumento da pressão intracraniana (PIC), o que aumenta a pressão venosa. Elevações na PIC podem ocorrer como resultado de doença oclusiva arterial ou venosa ou hemorragia intracerebral. Em indivíduos normotensos, uma ampla variação na PA (entre 60 e 150 mmHg) pode ocorrer sem alterar o FSC. Um aumento na PPC (ou PA) provoca elevação na RCV, protegendo assim o paciente contra o edema cerebral, e reduções na PPC causam queda na RCV, protegendo assim o paciente da isquemia tecidual. Quando a PPC exceder o limite superior de autorregulação, o FSC aumentará causando edema cerebral. Por outro lado, quando a PPC decair abaixo do limite inferior de autorregulação, o FSC diminuirá causando isquemia cerebral.<sup>16,17</sup>

Em indivíduos hipertensos, essa relação é alterada de tal forma que o limite inferior de autorregulação é maior do que em indivíduos normotensos. Portanto, diminuições inadequadas na PPC podem dificultar a irrigação tecidual e, conseqüentemente, agravar a área isquêmica viável. Por essa razão, é aconselhável reduzir, inicialmente, a pressão média em 20 a 25% em relação aos valores iniciais, pois

estará próxima do limite inferior de autorregulação.<sup>18</sup> Deve-se estar atento a essa situação, pois a maioria dos pacientes com EH é portadora de hipertensão crônica com desvio da curva de autorregulação de pressão/fluxo (cerebral, coronariano e renal) para a direita e não apresenta lesão aguda de órgão-alvo, motivo pelo qual uma redução súbita da PA pode estar associada à morbidade significativa.<sup>18-20</sup>

### 3. Avaliação Clínica e Laboratorial

Durante a abordagem da EH, o profissional deverá realizar a diferenciação entre emergência e urgência, fazendo o diagnóstico correto das diversas situações de EH, a fim de selecionar a terapia mais adequada para cada LOA. Isso é muito importante, pois o diagnóstico e o tratamento corretos podem evitar agravamento do quadro clínico decorrente da situação crítica. A abordagem aos pacientes com EH requer avaliação clínica e testes complementares realizados em centros de emergência clínica com suporte hospitalar. A PA deve ser aferida nos dois braços (no mínimo 03 medidas), preferencialmente em ambiente tranquilo. Indivíduos com elevações agudas da PA apresentam mais frequentemente alterações metabólicas, caracterizadas por hiperglicemia, dislipidemia, menores níveis de potássio e função renal reduzida.<sup>21</sup> A sequência de etapas utilizadas no manejo dos pacientes com CH é a seguinte:<sup>1-5,22,23</sup>

1. Procurar fatores que possam ter desencadeado a elevação aguda da PA.
2. Investigar sintomas ou situações que simulam CH (cefaleia, labirintite, trauma físico, dor, estresse emocional, problemas familiares ou profissionais).
3. Observar história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tempo de evolução, uso de fármacos anti-hipertensivos (doses e adesão farmacológica).
4. Investigar episódios anteriormente ocorridos semelhantes à situação atual.
5. Investigar uso de medicamentos que possam interferir no controle da PA (anti-inflamatórios, esteroides, analgésicos, antidepressivos, moderadores de apetite).
6. Avaliar uso ou consumo abusivo de álcool e substâncias tóxicas (cocaína, crack, dietilamida do ácido lisérgico [LSD]).
7. Avaliar uso de inibidores adrenérgicos que foram subitamente interrompidos (clonidina, metildopa e betabloqueadores).
8. Observar se existe associação com outras morbidades e fatores de risco (diabetes, doença cardíaca, doença renal, tabagismo, dislipidemia).
9. A história clínica e o exame físico devem ser realizados de acordo com a presença de LOA:
  - Sistema nervoso central (observar ocorrência de cefaleia, tontura, distúrbios visuais e da fala, nível de consciência, agitação ou apatia, confusão, déficits neurológicos focais, rigidez de nuca, convulsões e coma).
  - Sistema cardiovascular (avaliar ritmo cardíaco, queixa de palpitações e sopro carotídeo, investigar dor e desconforto torácico e precordial, no abdome ou no dorso, além de

sinais e sintomas de insuficiência ventricular esquerda – ritmo de galope, dispneia, estase venosa jugular, pulsos periféricos, saturação de oxigênio).

- Sistema renal e geniturinário (avaliar alterações no volume e na frequência miccional ou no aspecto da urina, desidratação, edema em membros inferiores, hematúria e disúria). Nota: não se esquecer de examinar o abdome (massas pulsáteis abdominais e sopro abdominal).
- Fundo de olho (observar se existe vasoespasmio, cruzamentos arteriovenosos, espessamento na parede arterial e aspecto em fio de cobre ou prata, exsudatos duros e moles, hemorragias e papiledema).

Os exames complementares deverão ser realizados conforme o envolvimento dos órgãos-alvo:

- Sistema nervoso central (tomografia computadorizada, ressonância magnética e punção lombar).
- Sistema cardiovascular (eletrocardiografia, radiografia de tórax, ecocardiografia, marcadores de necrose miocárdica, angiotomografia, ressonância magnética).
- Sistema renal (urina de rotina, ureia, creatinina, eletrólitos e gasometria).

### 4. Tratamento das Emergências Hipertensivas: Princípios Gerais, Principais Fármacos e Dosagens

As melhores condições diagnósticas e terapêuticas têm proporcionado grande redução na taxa de mortalidade em 1 ano, que variava de 80%, em 1928, a 50%, em 1955 e, a somente, 10% em 1989.<sup>24,25</sup> O tratamento dos pacientes com quadro clínico de EH tem como propósito a redução rápida da PA com a finalidade de impedir a progressão das LOA. Portanto, eles devem ser admitidos em terapia intensiva, submetidos a tratamento anti-hipertensivo por via EV e monitorados cuidadosamente durante a terapia parenteral para evitar a ocorrência de hipotensão. As recomendações gerais de redução da PA sugeridas pelo VII *Joint National Committee (JNC)*<sup>26</sup> para EH são sumarizadas da seguinte forma:

- ↓ PA ≤ 25% na primeira hora.
- ↓ PA 160/100 a 110 mmHg em 2 a 6h.
- PA 135/85 mmHg 24 a 48h.

Entretanto, EH devem ser abordadas considerando o sistema ou o órgão-alvo acometido. Assim, cada comprometimento orgânico da EH (cardiovascular, cerebral, renal e outros) deve ser caracterizado previamente antes de iniciar a terapia anti-hipertensiva específica (ver “Avaliação clínica e laboratorial”).

Atualmente, várias opções terapêuticas medicamentosas estão disponíveis para o tratamento das EH. O fármaco anti-hipertensivo ideal para uso parenteral deve apresentar as seguintes características: capacidade de reverter alterações fisiopatológicas envolvidas, rápido início de ação, curva dose-resposta previsível, mínimo ajuste de dosagem, alta seletividade, não promover elevação da PIC, pronta reversibilidade, baixo risco de promover hipotensão arterial, fácil substituição por fármacos para uso oral e satisfatória relação

# Posicionamento

custo-benefício. Na Tabela 3 são apresentadas sucintamente as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais fármacos anti-hipertensivos utilizados nas EH.<sup>2,22,26-28</sup> No Brasil, os seguintes fármacos estão disponíveis para uso nas EH: nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, labetalol, esmolol, metoprolol, hidralazina e enalaprilato.

## 5. Encefalopatia Hipertensiva

Encefalopatia hipertensiva é uma disfunção neurológica definida por sinais e/ou sintomas de edema cerebral secundário à elevação súbita e/ou mantida da PA. Acontece em indivíduos hipertensos crônicos que desenvolvem HAS maligna ou naqueles previamente normotensos que podem apresentar elevações agudas da PA por outros mecanismos, cursando com falência dos mecanismos de autorregulação da perfusão cerebral. Representa um diagnóstico de exclusão, confirmado retrospectivamente quando o quadro neurológico melhora após o controle da PA.

### 5.1. Manifestações Clínicas

A encefalopatia hipertensiva pode se apresentar com início insidioso, evoluindo com cefaleia holocraniana, náuseas ou

vômitos. Posteriormente, podem surgir alterações do estado mental e campimétricas, ftopsia, visão turva, alucinações visuais, crises convulsivas generalizadas, hiperreflexia e sinais de hipertensão intracraniana.<sup>29,30</sup> No momento em que aparecem as manifestações neurológicas, geralmente, a PAD encontra-se acima de 125 mmHg. A resolução do quadro, quer do ponto de vista clínico, quer do ponto de vista de imagem, demora, em média, várias semanas após o controle da PA. A persistência de um déficit é sinal de existência de lesão neurológica focal.

### 5.2. Diagnóstico

A ressonância magnética é o exame diagnóstico de maior valor. Na sequência T2, evidenciam-se lesões hiperintensas na substância branca com comprometimento preferencial das regiões parieto-occipitais. O território irrigado pelo sistema vertebrobasilar pode ser atingido em casos mais graves. A presença de hipersinal ao coeficiente de difusão aparente sugere a ocorrência de edema vasogênico.<sup>31</sup> Laboratorialmente, podem-se encontrar trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, proteinúria, aumento dos valores da creatinina plasmática e das enzimas hepáticas. Na tomografia computadorizada, são habituais

**Tabela 3 – Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais medicamentos anti-hipertensivos para uso por via parenteral**

Fármacos	Modo de administração e dosagem	Início	Duração	Vantagens	Desvantagens
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso do doador de óxido nítrico)	Infusão contínua 5 a 15 mg/h	2 a 5 min	3 a 5 min	Perfusão coronariana	Cefaleia, eficácia variável, taquifilaxia
Nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso)	Infusão contínua 0,5 a 10 µg/kg/min	Imediato	1 a 2 min	Titulação	Intoxicação por tiocianato, hipotensão, náuseas, vômitos, espasmo muscular
Metoprolol (betabloqueador)	Ataque: 5 mg EV (repetir a cada 10 min, até 20 mg se necessário)	5 a 10 min	3 a 4 h	Redução do consumo de O <sub>2</sub>	Bradycardia, BAV, broncospasmo
Labetalol (alfa e betabloqueador)	Ataque: 20 a 80 mg a cada 10 min Infusão contínua 2 mg/min (máximo 300 mg/24 h)	5 a 10 min	2 a 6 h	Betabloqueador e vasodilatador	Náuseas, vômitos, BAV, broncospasmo, hipotensão ortostática
Esmolol (Betabloqueador ultraseletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500 µg/kg Infusão intermitente: 25 a 50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min a cada 10 a 20 min Máximo: 300 µg/kg/min	1 a 2 min	1 a 20 min	Betabloqueador seletivo	Bradycardia, BAV, broncospasmo
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10 a 20 mg EV ou 10 a 40 mg IM a cada 6 h	10 a 20 min EV ou 20 a 30 min IM	3 a 12 h	Eclâmpsia ou eclâmpsia iminente	Taquicardia, cefaleia, vômitos. Piora da angina e do IAM. Cuidado com pressão intracraniana elevada
Enalaprilato (IECA)	Infusão intermitente: 1,25 a 5 mg a cada 6 h	15 min	4 a 6 h	ICC, IVE aguda	Hipotensão, insuficiência renal
Furosemida (diurético de alça)	Infusão	5 a 10 min	30 a 90 min	ICC, IVE	Hipopotassemia

IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IVE: insuficiência ventricular esquerda; BAV: bloqueio atrioventricular; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; EV: via endovenosa; IM: via intramuscular.

hipodensidades focais ou difusas na substância branca e no córtex, com sinais de edema. O eletroencefalograma mostra lentificação difusa com perda do ritmo alfa, ou atividade epileptiforme, se existirem crises convulsivas.

### 5.3. Tratamento

O objetivo é reduzir a PA média em aproximadamente 10 a 15% na primeira hora e não mais do que 25% ao fim do primeiro dia de tratamento. Diminuições mais profundas e rápidas podem provocar hipoperfusão cerebral e perda dos mecanismos de autorregulação vascular.<sup>32,33</sup> Devido à necessidade de controle rápido da PA, recomenda-se o uso de fármacos por via EV, utilizando-se mais frequentemente nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso), nicardipina (bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico com ação vasodilatadora arteriolar), clevidipina (bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridínico de curta ação), labetalol (bloqueador alfa e beta-adrenérgico) ou fenoldopam (agonista dos receptores periféricos de dopamina-1). Na gestação, recomendam-se sulfato de magnésio, diazóxido ou hidralazina. Podem ser usados também corticoides (dexametasona), manitol (pode ser usado, se não houver doença renal) e anticonvulsivantes (em caso de crises).<sup>23,30</sup> Nas primeiras 24 a 48 horas, devem-se introduzir fármacos de ação oral para melhor controle da PA (bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores dos canais de cálcio), com redução gradual da PAD para valores inferiores a 90 mmHg nos dois a três meses seguintes.<sup>1,2,5,22</sup>

## 6. Hipertensão Maligna ou Acelerada

A hipertensão arterial maligna é caracterizada por apresentar HAS em níveis variados, mas em geral se apresenta com PA muito elevada (estágio 3), retinopatia com papiledema e LOA (rins e coração) rapidamente progressiva, e comumente cursa com evolução fatal, se não houver intervenção terapêutica (Figura 1). A grave elevação da PA

na presença de hemorragias retinianas e exsudatos ao fundo de olho, mas sem papiledema, é denominada hipertensão arterial acelerada (Figura 2). Após a demonstração de que os achados clínicos e o prognóstico dessas duas formas de hipertensão eram semelhantes,<sup>34</sup> os termos “maligna” e “acelerada” foram considerados intercambiáveis, de tal forma que a Organização Mundial da Saúde usa atualmente o termo acelerada-maligna para definir essa complicação. Caracteristicamente, a hipertensão maligna apresenta alterações vasculares sistêmicas que afetam principalmente os rins (a chamada nefrosclerose maligna), envolvendo basicamente dois processos: (a) endarterite proliferativa em pequenas e grandes arteríolas, com espessamento intimal, fragmentação e reduplicação da lâmina elástica interna e proliferação do músculo liso; a progressão dessa lesão, cuja aparência lembra “casca de cebola”, pode acarretar oclusão do lúmen do vaso e conseqüente redução do fluxo sanguíneo renal; (b) alteração necrosante das arteríolas, principalmente no hilo glomerular, sendo a parede dos vasos refeita com material granular eosinofílico que exhibe as características de fibrina (necrose fibrinoide), causando destruição da morfologia normal e profundo estreitamento do lúmen. Essas alterações podem ocorrer em outros órgãos além dos rins e são as principais responsáveis pelas complicações fatais da doença (Figura 3).<sup>35</sup> O prognóstico da hipertensão maligna é quase sempre fatal, se não reconhecida ou não devidamente tratada precocemente e, no passado, a mortalidade chegava a 80% em dois anos.<sup>36</sup> No entanto, desde a introdução do tratamento anti-hipertensivo, estudos têm mostrado que a sobrevida do indivíduo com hipertensão maligna melhorou muito.<sup>37-39</sup> Em publicação com quase 500 pacientes de Birmingham (Reino Unido), os autores relataram uma melhora significativa da sobrevida de 5 anos, de 32% antes de 1977 para 91% em pacientes diagnosticados entre 1997 e 2006.<sup>38</sup> O controle do paciente com hipertensão maligna habitualmente inclui o uso de 4 classes de fármacos, e as complicações hipertensivas podem se estabilizar e, em alguns casos, até ser revertidas.

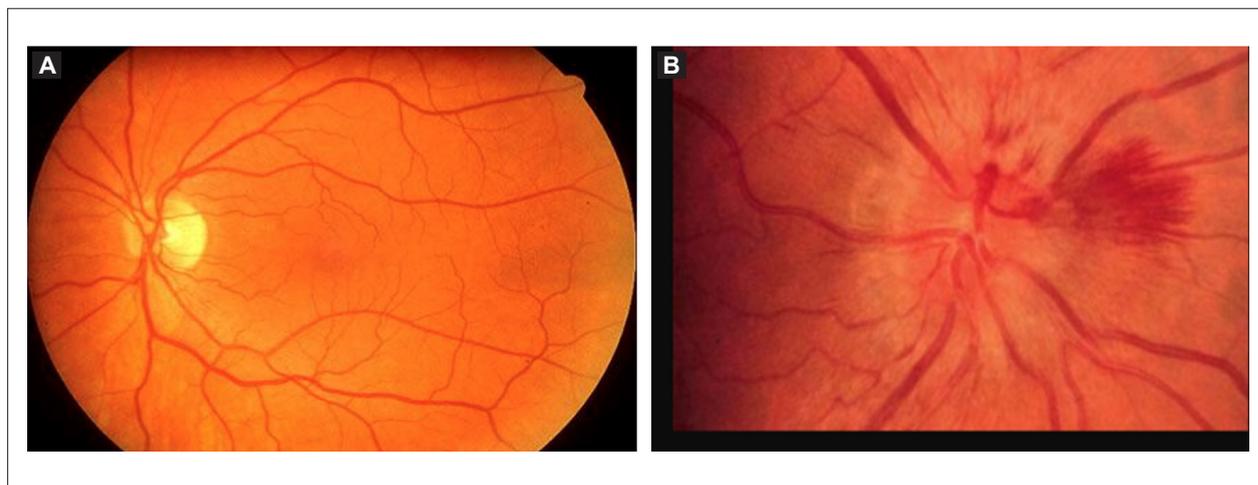
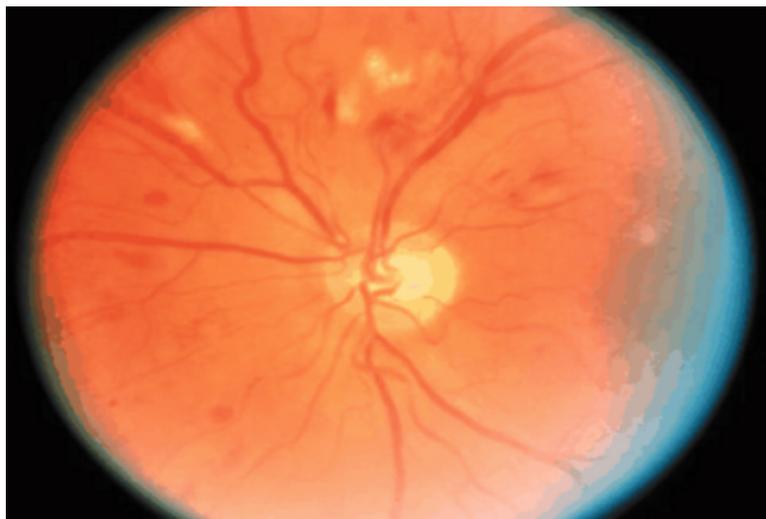
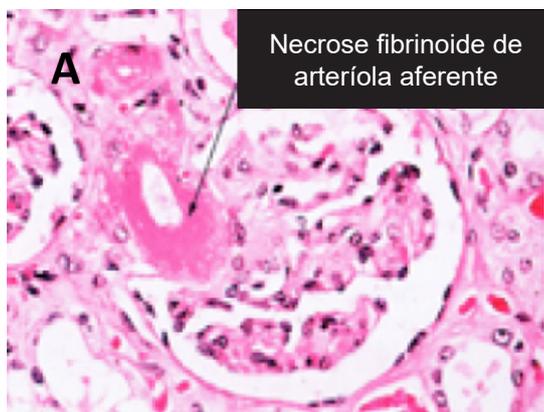


Figura 1 – Fundo de olho normal (A). Fundo de olho de indivíduo com hipertensão maligna e papiledema (B).

## Posicionamento



**Figura 2** – Exame de fundo de olho mostra papilas normais com estreitamento arteriolar difuso, focos de hemorragias superficiais e microaneurismas (retinopatia hipertensiva grau III da classificação de Keith-Wagener-Barker).



**A** Necrose fibrinoide de arteríola aferente



**B** Endarterite obliterante  
Lesões "casca de cebola"

**Figura 3** – Lesões anatomopatológicas típicas de hipertensão arterial acelerada-maligna. Necrose fibrinoide de arteríola aferente (seta) (A). Endarterite obliterante (lesões em "casca de cebola") (B).

### 7. Acidente Vascular Cerebral e Emergência Hipertensiva

O AVC pode se apresentar como uma EH. No indivíduo hipertenso crônico verifica-se um desvio para a direita da curva de autorregulação do FSC, fato que leva os hipertensos crônicos a tolerarem valores de PA substancialmente mais altos sem desenvolver encefalopatia. Quando os valores tensionais em hipertensos crônicos são reduzidos de forma agressiva e rápida, estes podem apresentar sintomas de hipoperfusão cerebral, mesmo se os valores de PA estiverem na faixa de autorregulação, como observado em indivíduos normotensos. Finalmente, os doentes com hipertensão grave

podem perder a capacidade de autorregulação, aumentando o risco de isquemia cerebral quando a PA é reduzida de forma intempestiva.<sup>16-18</sup>

#### 7.1. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

No AVC isquêmico, são recomendadas reduções cuidadosas da PA na ordem de 10 a 15% ao fim da primeira hora após instituição da terapêutica e apenas se PAS > 220 mmHg ou PAD > 120 mmHg.<sup>40</sup> Se PAS estiver entre 180 a 230 mmHg ou PAD entre 105 a 120 mmHg e o paciente não for submetido à trombólise, recomenda-se a seguinte terapêutica: labetalol 10 mg EV, seguido de infusão

contínua na dose de 2 a 8 mg/min; ou nicardipina nas doses referidas até se obter o efeito desejado. Se a PA persistir descontrolada ou PAD > 140 mmHg, deve-se considerar o uso do nitroprussiato de sódio por via EV.<sup>40</sup>

Nos casos de indivíduos com PA elevada e indicação para terapêutica trombolítica com alteplase, a PA deve ser cuidadosamente reduzida de tal forma que a PAS seja < 185 mmHg e a PAD < 110 mmHg antes do trombolítico ser administrado. Se a PA permanecer acima de 185/110 mmHg, a terapêutica trombolítica não deverá ser administrada.<sup>40</sup> O labetalol é a primeira escolha, sendo a nicardipina a terapêutica alternativa. Recomenda-se a dose de labetalol de 10 a 20 mg por via EV durante 1 a 2 minutos (pode ser repetida por uma vez). A dose de nicardipina recomendada é 5 mg/h por via EV, com titulação da dose de 2,5 mg/h a cada 5 a 5 minutos (dose máxima 15 mg/h). Durante ou após trombólise ou outra terapia de reperfusão, a PA deve ser mantida em valores iguais ou inferiores a 180/105 mmHg.<sup>40</sup>

## 7.2. Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico

No AVC hemorrágico, as metas para o tratamento constituem motivo de controvérsia.<sup>41-43</sup> Durante a hemorragia intracerebral aguda, a elevação da PA é comum e está associado a maior risco de expansão do hematoma, aumento do risco de morte e pior prognóstico para a recuperação. Nesse caso, a diminuição imediata da PA (dentro de 6 horas) para valores <140/90 mmHg não mostrou benefício no desfecho primário de incapacidade ou morte aos 3 meses, apesar de reduzir a expansão do hematoma e melhorar a recuperação funcional.<sup>41</sup> Por outro lado, outro estudo mostrou que a redução mais intensiva da PAS não apresentou benefício e se associou a maior número de eventos adversos renais.<sup>42</sup> Assim, em indivíduos com AVC hemorrágico, as diretrizes europeias afirmam que a redução imediata da PA não é aconselhada para pacientes com PAS < 220 mmHg.<sup>44</sup> Em indivíduos com PAS ≥ 220 mmHg, redução cuidadosa da PA com terapia EV, com objetivo de se atingir PAS < 180 mmHg, deve ser considerada.<sup>44</sup> O labetalol, nas doses referidas, é a primeira escolha, sendo o nitroprussiato de sódio e a nicardipina as terapêuticas alternativas.<sup>1-4,28</sup>

## 8. Síndromes Coronarianas Agudas e Emergência Hipertensiva

Dados epidemiológicos indicam que a síndrome coronariana aguda (SCA) é a principal causa de morte e hospitalização em pacientes com EH. Além disso, quase 50% de todos os pacientes hipertensos admitidos na sala de emergência morreram de infarto agudo do miocárdio (IAM) durante o acompanhamento a longo prazo. Notavelmente, não foram encontradas diferenças para presença de outros fatores de risco, como tabagismo ou *diabetes mellitus*.<sup>11,45</sup> Obviamente, a HAS associa-se a eventos coronarianos agudos como fator de risco, fator aterogênico e fator hemodinâmico com profundos efeitos em morbidade e mortalidade cardiovascular. Durante uma EH, o aumento da PA provoca estresse mecânico e lesão endotelial, causando aumento da permeabilidade vascular, ativação da cascata da coagulação, plaquetas, deposição de fibrina e trombose. Esse processo

resulta em isquemia e liberação de mediadores vasoativos, criando um ciclo vicioso de lesão permanente. A ativação do sistema renina-angiotensina leva à maior vasoconstrição e à produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF]-alfa, interleucina [IL]-6 etc.). Além disso, aumenta a atividade da NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*) e a produção de espécies reativas de oxigênio, causando estresse oxidativo. Esses mecanismos promovem hipoperfusão, isquemia miocárdica e disfunção endotelial, que se manifestam durante a EH.<sup>14,15</sup>

A avaliação do risco cardiovascular e a investigação das comorbidades são essenciais na abordagem do paciente em EH com quadro de SCA. O eletrocardiograma é o padrão-ouro para detecção de isquemia ou evento coronariano agudo. Além disso, sinais vitais (PA, saturação de oxigênio e frequência cardíaca) devem ser medidos com cuidado durante o exame físico de um paciente com EH. A análise laboratorial inclui a quantificação de enzimas cardíacas e determinação de troponina-I. Em um estudo retrospectivo, pacientes com CH e concentração elevada de c-troponina-I (cTn-I) apresentaram risco 2,7 vezes maior de eventos cardiovasculares adversos e AVC em dois anos de acompanhamento comparados àqueles com valores normais de cTn-I.<sup>46</sup>

O tratamento da EH associada à SCA deve ser iniciado com infusão de nitroglicerina. A nitroglicerina é um venodilatador que reduz a pré-carga e diminui a demanda cardíaca de oxigênio. Este agente é usado sobretudo em SCA e edema agudo, juntamente com outros regimes anti-hipertensivos.<sup>47-49</sup> Uma alternativa para intolerância à nitroglicerina é a administração de bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos (anlodipino, nicardipina), pois são úteis para pacientes com SCA devido ao seu efeito benéfico sobre o fluxo sanguíneo coronariano. Alternativamente, clevudipina, um bloqueador dos canais de cálcio de curta duração, pode ser administrado por via EV e, por ter um regime de dosagem não baseado no peso, permite uma infusão prolongada e transição bem-sucedida para a terapia oral.<sup>50</sup> Se disponível, especialmente em SCA com supradesnívelamento do segmento ST, a angioplastia primária é a melhor escolha para a terapia de reperfusão em pacientes com EH, pois a trombólise pode aumentar o risco de sangramento cerebral.<sup>47-49,51</sup>

Os betabloqueadores, como o labetalol (bloqueador não seletivo dos receptores alfa-1-adrenérgicos), que reduz a resistência vascular sistêmica, mas mantém o FSC, renal e coronariano, ou o esmolol (bloqueador beta-1-cardiosseletivo de início rápido e curta duração de ação) são indicados para atenuar o aumento da frequência cardíaca e reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio sem comprometer o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo e melhorar o prognóstico.<sup>28</sup> Além disso, a redução da PA diminui o risco de edema pulmonar e o tamanho da zona do infarto.<sup>52</sup> A tolerância a doses maiores de manutenção do esmolol é um bom preditor de resultados com a terapia oral com betabloqueador.<sup>53</sup>

O valor ótimo de PA após SCA permanece controverso. Numerosos estudos mostraram uma relação inversa entre PAD e eventos adversos cardíacos isquêmicos (ou seja, quanto menor a PAD, maior o risco de doença coronariana e desfechos adversos). Esse efeito é definido como o fenômeno

## Posicionamento

da curva J, que descreve a forma da relação entre a PA e o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>54</sup> Esse perfil parece ser mais pronunciado em pacientes com doença arterial coronariana subjacente.<sup>55</sup>

### 9. Disfunção Ventricular Esquerda Aguda na Emergência Hipertensiva

Disfunção ventricular esquerda aguda é mais conhecida pelo termo EAP. A EH, a insuficiência mitral aguda (disfunção do músculo papilar secundária à doença isquêmica ou ruptura espontânea) e a SCA são os fatores causais mais comuns de EAP cardiogênico.<sup>56,57</sup> Cerca de 1/3 dos pacientes admitidos com EAP e EH tem função ventricular esquerda preservada. A EH com quadro de EAP deve ser controlada em UTI, com medicação via parenteral, monitoramento e diminuição gradativa da PA.<sup>58</sup> Nitroglicerina e nitroprussiato de sódio são utilizados com a finalidade de reduzir a pré e a pós-carga. A administração de diuréticos de alça também diminui sobrecarga de volume e ajuda a reduzir a PA. O uso de pressão positiva contínua de vias aéreas não invasiva pode ajudar ao reduzir edema pulmonar e retorno venoso.<sup>28,59</sup>

### 10. Síndromes Aórticas Agudas

Síndrome aórtica aguda (SAA) é o termo atual que abrange a dissecação aórtica (DA), o hematoma intramural (HIM) e as ulcerações ateroscleróticas penetrantes (UAP), com uma incidência que varia de 3,5 a 6,0 por 100.000 pacientes/ano.<sup>60</sup> Tendo em vista a sua elevada taxa de mortalidade, a SAA deve ser considerada e diagnosticada prontamente em pacientes com dor precordial ou dorsal aguda, principalmente se associada à HAS. Tomografia computadorizada, ressonância magnética e ecocardiografia transesofágica são exames de imagem confiáveis para o diagnóstico de SAA, e a dosagem de D-dímero sérico foi 51,7 a 100% sensível e 32,8 a 89,2% específica em 6 estudos.<sup>61</sup>

A DA é a forma mais comum de SAA, correspondendo a 85 a 95%; HIM acomete de 0 a 25%; e UAP, de 2 a 7%.<sup>61</sup> De acordo com a classificação de Stanford, as SAA são divididas em tipo A, que envolve a aorta ascendente, e tipo B, que não envolve esse segmento. Já a classificação de DeBakey distingue o tipo I, que envolve pelo menos a aorta ascendente e o arco aórtico e muitas vezes também a aorta descendente; o tipo II, que é confinado à aorta ascendente, e o tipo III, que se origina na aorta descendente distal e acomete a artéria subclávia esquerda.<sup>60</sup> As SAA podem estar associadas a muitos fatores de risco, como sexo masculino, idade avançada, parente de primeiro grau que tenha sofrido SAA, HAS, dislipidemia, tabagismo, uso de drogas ilícitas, história de grande arterite vascular (p. ex., arterite de Takayasu), doença vascular de colágeno (como síndrome de Marfan, Loeys-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos), trauma fechado em acidente de veículo motorizado ou queda vertical, instrumentação arterial para fins diagnósticos ou terapêuticos ou, ainda, mutações hereditárias em genes para proteínas envolvidas na integridade vascular (como a mutação no gene *ACTA2*).<sup>60</sup>

#### 10.1. Tratamento

O tratamento das SAA requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo intervenções clínicas, endovasculares e cirúrgicas.<sup>62</sup> As DA tipo A têm mau prognóstico e mortalidade intra-hospitalar global de 30% com aumento da mortalidade em 1 a 2% a cada hora de evolução.<sup>63</sup> Sem intervenção, a mortalidade é de cerca de 58%, em comparação a 26% com a intervenção cirúrgica.<sup>63</sup> O tratamento cirúrgico aberto é ideal para tratar as SAA de tipo A (aorta ascendente), e o reparo aórtico endovascular torácico é o mais indicado para o tratamento das SAA de tipo B (aorta descendente).<sup>64-66</sup> Nos casos de SAA de tipo B, a mortalidade intra-hospitalar foi significativamente maior após a cirurgia aberta (33,9%) do que após o tratamento endovascular (10,6%,  $p = 0,002$ ).<sup>66</sup>

O manejo inicial de uma DA envolve o controle de dor e o uso de agentes anti-hipertensivos. Devem-se administrar betabloqueadores por via EV (metoprolol, esmolol ou labetalol) para reduzir o estresse na parede, diminuindo a frequência cardíaca e a PA, mantendo a perfusão cerebral, coronariana e renal adequadas.<sup>60</sup> A administração de betabloqueadores deve ser completada antes da diminuição da PA com agentes redutores de pós-carga. As diretrizes recomendam uma redução da PAS para 100 a 120 mmHg e uma frequência cardíaca inferior a 60 bpm.<sup>65</sup> Em caso de intolerância aos betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil ou diltiazem) devem ser usados.<sup>67</sup> Após o betabloqueio adequado, deve-se proceder à redução da pós-carga. Embora os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) não tenham demonstrado benefício significativo para a mortalidade, têm sido utilizados como adjuvantes na redução da PA.<sup>68</sup> O nitroprussiato de sódio também pode ser usado após betabloqueio, pois em monoterapia pode aumentar o estresse de cisalhamento da parede aórtica, resultando em progressão da dissecação.<sup>60</sup> Não há indicação conhecida para o bloqueio plaquetário agudo no controle da DA até o momento.<sup>60</sup> Vários estudos mostraram que o uso de estatinas reduz a taxa de crescimento de aneurisma da aorta abdominal (AAA) e também diminui a probabilidade de ruptura recorrente após o reparo.<sup>69</sup> No entanto, o papel das estatinas nas SAA não está claro.<sup>69</sup> Deve-se promover o efetivo controle da dor com sulfato de morfina, fentanila ou um opiáceo.<sup>60</sup>

### 11. Emergências Hipertensivas na Gestação

A HAS representa o problema médico mais comum na gestação, manifestando-se em até 10% das gestações e respondendo por cerca de 25% das admissões hospitalares pré-natais, além de ser importante causa de morbidade e mortalidade materna e fetal. Mulheres que tiveram HAS na gestação apresentam maior risco para doença hipertensiva, AVC e doença arterial coronariana no futuro.<sup>70,71</sup> Para definição de HAS na gravidez, adota o mesmo critério das Diretrizes de Hipertensão, ou seja,  $PA \geq 140/90$  mmHg. Considera-se HAS grave na gestação quando os valores da PAS  $\geq 160$  a 170 mmHg e a PAD  $\geq 110$  mmHg.<sup>72</sup> Assim, HAS pode preceder (no caso, HAS crônica) ou se desenvolver durante o curso da gestação (pré-eclâmpsia/eclâmpsia/

hipertensão gestacional), caracterizando quatro diferentes categorias de HAS:<sup>70-72</sup>

1. Hipertensão crônica tem início antes da gravidez ou é diagnosticada antes da 20ª semana de gestação. Somente 20 a 25% dos casos de HAS crônica da gravidez evoluem para pré-eclâmpsia.
2. Hipertensão gestacional é o distúrbio mais comum (10% dos casos ocorrem nas primigestas; 20 a 25% dos casos se apresentam sobrepostos à HAS crônica). Aparece após a 20ª semana e não se acompanha de proteinúria. A PA retorna a valores normais 1 a 2 semanas após o parto. Cursa com bom prognóstico materno e fetal.
3. Pré-eclâmpsia / eclâmpsia. Pré-eclâmpsia é um processo específico da gravidez, definido por HAS que aparece após a 20ª semana de gestação, cursa com proteinúria (> 300 mg/24 h ou relação proteína/creatinina > 300 mg/g), edema, e às vezes, alterações da coagulação e da função hepática. A pré-eclâmpsia pode progredir rapidamente para eclâmpsia, condição clínica caracterizada por convulsões tônico-clônicas precedida de hipertensão grave, cefaleia e hiperreflexia. Hemorragia cerebral é a complicação mais grave com elevado índice de mortalidade materna. Proteinúria e valores pressóricos elevados devem retornar para valores normais em até 12 semanas após o parto.
4. Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobreposta. Essa suspeita deve ser lembrada quando surgir microalbuminúria (30 a 300 mg/urina de 24 h ou 30 a 300 mg/g na relação albumina/creatinina em amostra de urina isolada) ou aumento de proteinúria pré-existente, alteração clínica ou laboratorial característica de pré-eclâmpsia ou elevação dos níveis de PA pré-existentes após a 20ª semana de gestação em portadora de HAS crônica.

### 11.1. Tratamento

Os 2 principais pontos-chave no tratamento da CH na gestação são: (1) estabilização da mãe, incluindo o uso de anti-hipertensivos seguros e apropriados para uso na gravidez e indicação do parto e (2) bem-estar fetal, que deve ser confirmado por monitoramento fetal e ultrassonografia.

O tratamento farmacológico deve ser iniciado quando a PA estiver > 150/100 mmHg, com o objetivo de mantê-la em 130 a 150/80 a 100 mmHg (grau de recomendação [GR]: IIa; nível de evidência [NE]: B). Em pacientes com pré-eclâmpsia, com quadro clínico estabilizado sem necessidade de parto imediato, é indicado tratamento anti-hipertensivo oral.<sup>72</sup> No Brasil, os medicamentos orais usualmente empregados são a metildopa, hidralazina, antagonistas dos canais de cálcio (nifedipina de ação prolongada, anlodipino) e betabloqueadores (de preferência, pindolol). Os tiazídicos podem ser continuados em gestantes com HAS crônica, desde que não promovam depleção de volume.<sup>73</sup> O uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina é contraindicado na gestação (GR: I; NE: B).<sup>72</sup>

O tratamento medicamentoso urgente é indicado em HAS grave (PAS > 155 a 160 mmHg) e na presença de sinais premonitórios (GR: I; NE: B). Usa-se hidralazina por via EV (5 mg, repetir 5 a 10 mg a cada 30 minutos até o máximo de 20 mg). Nitroprussiato de sódio pode ser considerado para

controle urgente da PA, especialmente, na presença de EAP e HAS grave e refratária.<sup>72</sup>

O sulfato de magnésio é o fármaco de escolha tanto para o tratamento como para prevenção das crises convulsivas durante a eclâmpsia. A paciente deve ser monitorada em relação a débito urinário, reflexos patelares, frequência respiratória e saturação de oxigênio. O magnésio plasmático deve ser mantido entre 4 e 7 mEq/L e deve ser dosado na presença de doença renal. Na suspeita de intoxicação por sulfato de magnésio, usar gluconato de cálcio.<sup>70,71</sup>

## 12. Emergências Adrenérgicas

Tumores neuroendócrinos associados ao tecido simpático que têm a potencialidade de secretar catecolaminas são raros e chamados de feocromocitomas (medula adrenal) ou paragangliomas (tecido não adrenal). Diagnóstico, localização e delimitação anatômica destes tumores envolvem dosagem das catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética e cintilografia com metaiodobenzilguanidina (I<sup>123</sup>). A sintomatologia pode ocorrer em qualquer fase da vida e não é específica, dependendo da forma de liberação das catecolaminas no sangue, podendo ocorrer elevação da PA, palpitações e cefaleia. A remoção cirúrgica destes tumores sempre é indicada para curar ou prevenir a doença cardiovascular secundária ao excesso de catecolaminas.<sup>74</sup> A elevação pressórica nestes pacientes pode ser mantida ou paradoxal, e aumento acentuado da PA pode caracterizar EH com risco iminente de vida. Isso ocorre por ativação dos alfarreceptores pelas catecolaminas. A Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial sugere um fluxograma de abordagem diagnóstica para os tumores neuroendócrinos (feocromocitoma e paragangliomas), que é mostrado na Tabela 4.<sup>75</sup> A Figura 4 mostra os métodos de imagem utilizados para confirmação diagnóstica diante de um teste bioquímico alterado.

A cintilografia de corpo inteiro visa localizar tumores neuroendócrinos extra-adrenais (paragangliomas). É indicada quando o teste bioquímico estiver alterado e os exames de imagens forem negativos. Sempre deve ser realizada após verificação e suspensão de fármacos que possam interferir com a sua interpretação (simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio, cocaína, antidepressivos e labetalol), devendo suspendê-los por 14 dias prévios ao exame. É contraindicada na gestação.<sup>76</sup> Diagnosticado o tumor neuroendócrino, o tratamento proposto é sempre cirúrgico, precedido por preparo farmacológico e hidratação, com o

**Tabela 4 – Fluxograma da VII Diretriz de Hipertensão Arterial para diagnóstico clínico e laboratorial em casos de feocromocitoma e paraganglioma**

Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Estudos adicionais
- Hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações - Hipertensão resistente	Feocromocitoma	- Metanefrinas plasmáticas livres - Metanefrinas urinárias e catecolaminas séricas - Exames de imagem

# Posicionamento

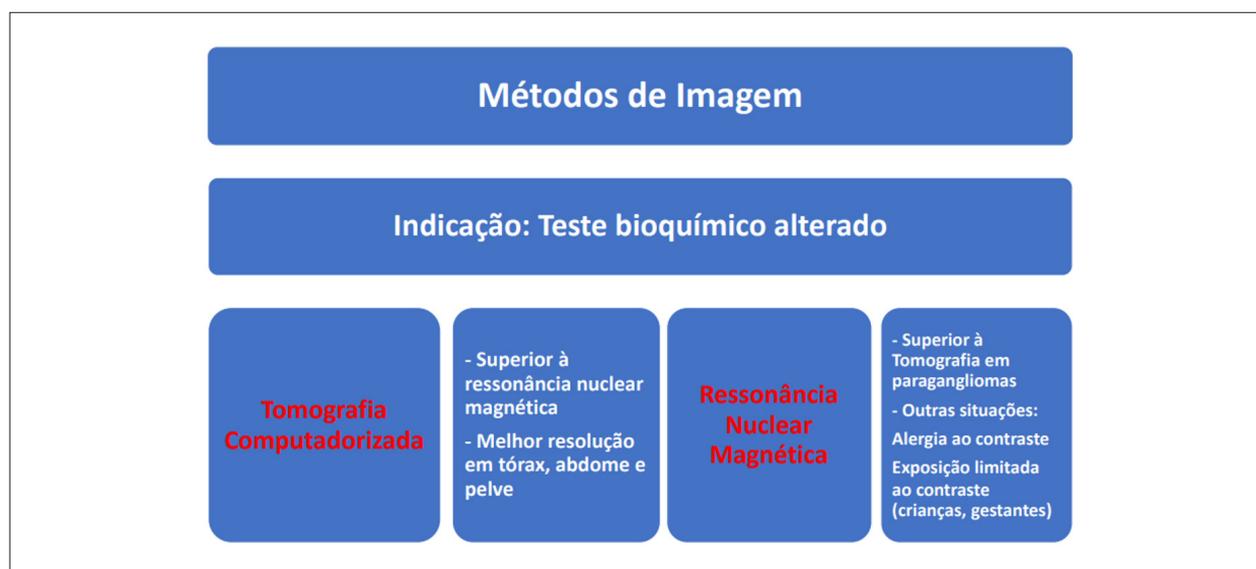


Figura 4 – Métodos de imagem utilizados para confirmação diagnóstica de feocromocitoma.

objetivo de prevenir ou atenuar CHs ou hipotensão durante o ato operatório (Tabela 5).<sup>76</sup> Nessa situação, são administrados fármacos anti-hipertensivos por via EV (inicialmente, alfabloqueadores, e posteriormente, betabloqueadores). Nitroprussiato de sódio em infusão contínua (0,25 a 10 mg/kg/min) ou fentolamina (infusão contínua 1 a 5 mg com dose máxima de 15 mg) podem ser utilizados, se houver elevação mais acentuada da PA.<sup>75-77</sup>

## 13. Drogas Ilícitas e Emergência Hipertensiva

Na sala de emergência, pacientes que se apresentam com CH e hiperatividade simpática levantam a suspeita de intoxicação por anfetamina ou cocaína, assim como

uso abusivo de outros fármacos, tais como inibidores da recaptação da serotonina, inibidores da monoaminoxidase e uso de drogas citotóxicas ou antiangiogênicas.<sup>52</sup>

A cocaína tem múltiplos efeitos cardiovasculares e hematológicos que contribuem para elevação da PA, desenvolvimento de isquemia miocárdica e/ou IAM por vasoconstrição coronariana. A cocaína, mesmo em pequenas doses, bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina nos terminais adrenérgicos pré-sinápticos, causando acúmulo de catecolaminas no receptor pós-sináptico, atuando, assim, como um poderoso agente simpatomimético.<sup>78</sup> Consequentemente causa aumento da frequência cardíaca e da PA de maneira dose-dependente.<sup>79</sup> Além disso, o consumo de cocaína pode reduzir a função ventricular esquerda associada a aumento do estresse parietal no final da sístole e ampliação da demanda de oxigênio. Os efeitos cronotrópicos do uso de cocaína são intensificados pelo consumo de álcool.<sup>80</sup> A vasoconstrição induzida pelo uso de cocaína é secundária à estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos nas células musculares lisas da circulação coronariana. Ainda, tal droga aumenta a liberação de endotelina-1<sup>81</sup> e diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico, promovendo elevação da PA.<sup>82</sup> O tratamento com benzodiazepínicos tem indicação inicial. Quando a redução da PA for necessária, um fármaco alfabloqueador competitivo por via EV será indicado (fentolamina). Alternativamente, nicardipina ou nitroprussiato de sódio poderão ser considerados.<sup>83</sup> Clonidina também pode ser considerada, pois, além da sua ação simpatolítica, tem efeito sedativo.

Nas SCA, o tratamento com nitroglicerina e aspirina é recomendado concomitantemente com benzodiazepínicos. Na presença de SCA com taquiarritmias, os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil) são recomendados. Os betabloqueadores (incluindo labetalol) são contraindicados, pois não reduzem a vasoconstrição coronariana.<sup>84</sup> A nicardipina também pode

Tabela 5 – Cuidados pré-operatórios em casos de feocromocitoma

<b>Dieta hipersódica e hidratação (faltam evidências):</b>
- Infusão salina no ato operatório (1 a 2 L)
- Reverter contração de volume
- Prevenir hipotensão
<b>Preparo farmacológico:</b>
- Bloqueio alfa-adrenérgico
- Betabloqueadores
- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Não existem evidências quanto à meta pressórica
<b>Adrenalectomia via laparoscópica (maioria dos casos):</b>
- Para paragangliomas (minoria)
<b>Adrenalectomia a céu aberto (para paragangliomas):</b>
- Para feocromocitoma (minoria)

ser uma boa alternativa para pacientes com EH induzida por drogas citotóxicas ou antiangiogênicas.

## 14. Emergência Hipertensiva no Pós-Operatório de Cirurgia Vascular

O conceito de “emergência hipertensiva pós-operatória” difere da emergência/urgência hipertensiva ambulatorial, em virtude da ocorrência dessa situação clínica única em um ambiente atípico (pós-operatório). Notadamente, valores de PA moderadamente elevados no contexto pós-operatório podem requerer tratamento imediato.<sup>85</sup>

Emergência hipertensiva pós-operatória (EHPO) é arbitrariamente definida como elevação da PAS > 190 mmHg e/ou PAD > 100 mmHg, confirmada em duas leituras consecutivas durante o período pós-operatório imediato.<sup>86</sup> Elevação da PAS em 40 a 50 mmHg ou incremento dos valores pressóricos superiores a 20% em relação aos valores basais também podem caracterizar hipertensão pós-operatória.<sup>87</sup> Esse aumento dos valores pressóricos geralmente começa 10 a 20 minutos após a cirurgia e pode durar até 4 horas. A fisiopatologia da EHPO em pacientes previamente normotensos está associada a vasoconstrição periférica, liberação de catecolaminas, redução da sensibilidade dos barorreceptores, ativação adrenérgica central, liberação de vasopressina, estimulação do sistema renina-angiotensina com consequente produção de angiotensina II, liberação de citocinas inflamatórias (IL-6) e retenção de sódio. Todas essas alterações resultam em vasoconstrição, aumento da pós-carga, elevação da PAS/PAD e taquicardia. Se não tratada, a hipertensão pós-operatória aumenta o risco de isquemia miocárdica, IAM, EAP, AVC, sangramento e mortalidade pós-operatória.<sup>88,89</sup>

EHPO ocorre em 40 a 80% dos pacientes submetidos à endarterectomia carotídea ou cirurgia cardíaca aberta, em 57% dos pacientes submetidos à cirurgia de aorta abdominal e 29% dos pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica.<sup>90-92</sup> Especialmente, HAS aguda e

grave com elevação da PAS > 220 mmHg pode ocorrer em 9% dos indivíduos submetidos à endarterectomia carotídea.<sup>93</sup> Essa manifestação, que pode ser transitória, está relacionada à manipulação do seio carotídeo e pode provocar hematoma, isquemia miocárdica e hiperperfusão cerebral com consequente lesão neurológica.<sup>94</sup> Outros mecanismos propostos incluem denervação iatrogênica,<sup>95</sup> diminuição da atividade do barorreflexo,<sup>96</sup> redução da sensibilidade do seio carotídeo e aumento da produção de renina cerebral e/ou de catecolaminas.<sup>97,98</sup>

EH também pode ocorrer após correção cirúrgica da coarctação da aorta. A etiologia é multifatorial, como alteração do reflexo barorreceptor, ativação do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina e expansão do volume extracelular.<sup>99</sup> A estimulação das fibras nervosas simpáticas localizadas nas camadas média e adventícia do istmo aórtico têm dois efeitos, ambos resultando em hipertensão. Inicialmente, ocorre liberação periférica de norepinefrina com consequente vasoconstrição e elevação da PA. A seguir, pode ocorrer estimulação das células justaglomerulares que liberam renina e promovem hipertensão adicional. Secundariamente, esse aumento da produção de renina provoca desvio de sangue das artérias mesentéricas, causando assim os sintomas abdominais da chamada síndrome pós-coarctectomia.<sup>100</sup>

Antes de iniciar o tratamento farmacológico anti-hipertensivo, causas reversíveis de hipertensão pós-operatória devem ser investigadas, tais como: dor, hipoxia, hipercarbica, agitação, distensão vesical e hipervolemia.<sup>101</sup> Analgesia apropriada e sedação são consideradas requisitos antes de iniciar a terapia anti-hipertensiva.<sup>102</sup> Quando EHPO estiver presente, a distinção entre emergência e urgência será mandatória.<sup>1-4</sup> O objetivo do controle é interromper a lesão vascular e reverter o processo patológico, e não necessariamente normalizar a PA. Reduções progressivas da PA, conforme relatadas nos princípios gerais do tratamento das EH, devem ser obtidas.<sup>1</sup>

## Referências

1. Malachias MVB, Barbosa ECD, Martim JF, Rosito GBA, Toledo JY, Passarelli OJ. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 14 - Hypertensive Crisis. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):79-83.
2. Martin JFV, Ribeiro JM. Urgências e Emergências Hipertensivas. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AAV, eds. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2 ed. Barueri (SP): Manole; 2015:p.922-30.
3. Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):316-325.
4. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(4):397-406.
5. Elliott WJ. Hypertensive Emergencies and Urgencies. In: Henry RB, William J, eds. Hypertension A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, PA: Elsevier (Saunders); 2013:390-394.
6. Heath I. Hypertensive Urgency-Is This a Useful Diagnosis? *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):988-989.
7. Bortolotto LA, Silveira JV, Vilela-Martin JF. Hypertensive Crisis: Defining the Severity and Treatment. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.* 2018;28(3):254-259.
8. Suneja M, Sanders ML. Hypertensive Emergency. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):465-478.
9. Janke AT, McNaughton CD, Brody AM, Welch RD, Levy PD. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):pii e004511
10. Martin JF, Higashiana E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):131-6;125-30.

# Posicionamento

11. Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, Abdo AN, Yugar-Toledo JC. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res.* 2011;34(3):367-371.
12. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One.* 2014;9(4):e93542.
13. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2015;27(4):439-447.
14. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, Lekakis J, Tousoulis D. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. *Front Cardiovasc Med.* 2016 Jan 10;3:51.
15. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens.* 2011;29(5):922-927.
16. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(5 Pt 1):397-404.
17. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med.* 1973;55(3):261-274.
18. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 1):1154-1167.
19. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1(5852):507-510.
20. Bertel O, Marx BE, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med.* 1987;82(3B):29-36.
21. Andrade DO, Santos SPO, Pinhel MAS, et al. Effects of acute blood pressure elevation on biochemical-metabolic parameters in individuals with hypertensive crisis. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(6):553-561.
22. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC. Hypertensive Urgencies and Emergencies: Clinical Update. *J J Emergen Med.* 2014;2(1):007.
23. Kaplan NM, Victor RG. Hypertensive emergencies. *Kaplan's Clinical Hypertensive.* 11ed. Philadelphia, (PA): LWW;2015. p.263-74.
24. Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(10):587-592.
25. Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat. *Med Clin North Am.* 2006;90(3):439-451.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252.
27. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs.* 2008;68(3):283-297.
28. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):37-46.
29. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):938-945.
30. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356(9227):411-417.
31. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):859-862.
32. Ledingham JG, Rajagopalan B. Cerebral complications in the treatment of accelerated hypertension. *Q J Med.* 1979;48(189):25-41.
33. Haas DC, Streeten DH, Kim RC, Naalbandian AN, Obeid AI. Death from cerebral hypoperfusion during nitroprusside treatment of acute angiotensin-dependent hypertension. *Am J Med.* 1983;75(6):1071-1076.
34. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6515):235-237.
35. Fahr T. Uner Nephrosklerose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1919;226(2):119-78.
36. Clough CG, Beevers DG, Beevers M. The survival of malignant hypertension in blacks, whites and Asians in Britain. *J Hum Hypertens.* 1990;4(2):94-6.
37. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(8):915-24.
38. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1199-204.
39. Silva HB, Bortolotto LA, Giorgi DM, Frimm CC, Giorgi MC, Bellotti G, et al. Ventricular function by radionuclide ventriculography in malignant hypertension. *Hypertension.* 1992;19(2 Suppl):II210-II213.
40. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110.
41. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Delcourt C, Lindley R, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-2365.
42. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-43.
43. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke. 2016:1-148.
44. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
45. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Prognosis during five years of follow-up among patients admitted to the emergency department with acute chest pain in relation to a history of hypertension. *Blood Press.* 1998;7(2):81-8.
46. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens.* 2012;30(12):2410-5.
47. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):e1-e157.
48. O'Gara PT, Kushner FC, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):485-510.
49. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable

- Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):e215-367.
50. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev*. 2010;18(2):102-7.
  51. Keating GM. Clevidipine: a review of its use for managing blood pressure in perioperative and intensive care settings. *Drugs*. 2014;74(16):1947-60.
  52. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press*. 2010;19(6):328-36.
  53. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):563-72.
  54. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1827-34.
  55. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122(21):2142-51.
  56. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitza DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001;344(1):17-22.
  57. Kumar R, Gandhi SK, Little WC. Acute heart failure with preserved systolic function. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S52-56.
  58. Peacock WF, Braunwald E, Abraham W, Albert N, Burnett J, Christenson R, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute working group on emergency department management of acute heart failure: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):343-51.
  59. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Albuquerque DC, Clausell NO, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
  60. Morris JH, Mix D, Cameron SJ. Acute Aortic Syndromes: Update in Current Medical Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(4):29.
  61. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute Aortic Dissection and Intramural Hematoma: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;316(7):754-63.
  62. Andersen ND, Ganapathi AM, Hanna JM, Williams JB, Gaca JC, Hughes GC. Outcomes of acute type a dissection repair before and after implementation of a multidisciplinary thoracic aortic surgery program. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1796-803.
  63. Nienaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J*. 2012;33(1):26-35b.
  64. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeu RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
  65. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):e27-e129.
  66. Fattori R, Tsai TT, Myrmet T, Evangelista A, Cooper CV, Trimarchi S, et al. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):395-402.
  67. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Ryeritz RE, Eagle KA, Tsai T, et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol*. 2012;109(1):122-7.
  68. Takeshita S, Sakamoto S, Kitada S, Akutsu K, Hashimoto H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce long-term aortic events in patients with acute type B aortic dissection. *Circ J*. 2008;72(11):1758-61.
  69. Wemmelund H, Høgh A, Hundborg HH, Thomsen RW, Johnsen SP, Lindholt JS. Statin use and rupture of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014;101(8):966-75.
  70. Alexander JM, Wilson KL. Hypertensive emergencies of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(1):89-101.
  71. Deak TM, Moskovitz JB. Hypertension and pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2012;30(4):903-17.
  72. Malachias MV, Figueiredo CE, Sass N, Antonello IC, Torloni MR, Bortolotto ML. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 9 - Arterial Hypertension in pregnancy. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):49-52.
  73. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(7):831-5.
  74. Ramachandran R, Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian J Urol*. 2017;33(1):19-25.
  75. Malachias MVB, Bortolotto LA, Drager LF, Borelli FAO, Lotaf LAD, Martins LC. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 12 - Secondary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):67-74.
  76. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
  77. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10.
  78. Muscholl E. Effect of cocaine and related drugs on the uptake of noradrenaline by heart and spleen. *Br J Pharmacol Chemother*. 1961;16:352-9.
  79. Foltin RW, Ward AS, Haney M, Hart CL, Collins ED. The effects of escalating doses of smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70(2):149-57.
  80. Foltin RW, Fischman MW. Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31(4):877-83.
  81. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98(5):385-90.
  82. Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(6 Pt 1):708-14.
  83. Brogan WC, 3rd, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):581-6.

# Posicionamento

84. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;112(12):897-903.
85. Aronson S. Perioperative hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7):448.
86. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):615-27.
87. Goldberg ME, Larijani GE. Perioperative Hypertension. *Pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Ther.* 1998;18(5):911-4.
88. Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors. *Anesthesiology.* 1996;84(4):772-81.
89. Marik PE, Varon J. Perioperative hypertension: a review of current and emerging therapeutic agents. *J Clin Anesth.* 2009;21(3):220-9.
90. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology.* 1979;50(4):285-92.
91. Leslie JB. Incidence and aetiology of perioperative hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1993;99:5-9.
92. Lien SF, Bisognano JD. Perioperative Hypertension: Defining At-Risk Patients and Their Management. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(5):432-41.
93. Wong JH, Findlay JM, Suarez-Almazor ME. Hemodynamic instability after carotid endarterectomy: risk factors and associations with operative complications. *Neurosurgery.* 1997;41(1):35-41; discussion 41-33.
94. Stoneham MD, Thompson JP. Arterial pressure management and carotid endarterectomy. *BJA.* 2009;102(4):442-52.
95. Sigauco-Roussel D, Evans DH, Naylor AR, Panerai R. Deterioration in carotid baroreflex during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2002;36(4):793-8.
96. Nouraei SA, Al-Rawi PG, Sigauco-Roussel D, Giussani DA, Gaunt ME. Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve. *J Vasc Surg.* 2005;41(4):631-7.
97. Smith BL. Hypertension following carotid endarterectomy: the role of cerebral renin production. *J Vasc Surg.* 1984;1(5):623-7.
98. Hans SS, Prakash S, Hans P, Glover JL. The role of renin and catecholamine production in postcarotid endarterectomy hypertension. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(3):201-4.
99. Sealy WC. Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: a review of its causes. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(2):323-9.
100. Fox S, Pierce WS, Waldhausen JA. Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation repair. *Ann Thorac Surg.* 1980;29(2):135-41.
101. Samson RH. Periprocedural hypertension: current concepts in management for the vascular surgeon. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38(4):361-6.
102. Haas CE, LeBlanc JM. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(16):1661-73; quiz 1674-5.



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

---

Vol. 114, Nº 5, Maio 2020

### Hipertensão Arterial

#### **Hipertensão Arterial em Trabalhadores: O Efeito Cumulativo das Dimensões da Atividade Física sobre esse Agravado**

Uelito Everaldo Souza Ribeiro Junior e Rita de Cassia Pereira Fernandes

### CDI

#### **Evidências de Validade da Versão Brasileira da *Florida Shock Anxiety Scale* para Portadores de Cardioversor-Desfibrilador Implantável**

Katia Regina Regina Silva, Roberto Costa, Giovanna Regina Garcia de Oliveira Melo, Flávio Rebusini, Marcos Sidney Sidney Benedetto, Marcia Mitie Nagumo, Samuel F. Sears

### Arritmia Clínica

#### **Risco de Fibrilação Atrial após Ablação de Flutter Dependente de Istmo Cavo-Tricuspídeo: Vale a Pena Fazer a Ablação da FA Simultaneamente?**

Isabella Bianco, Gabriel Odozynski da Silva, Alexander Romeno Janner Dal Forno, Helcio Garcia Nascimento, Andrei Lewandowski, Elayne Pereira, André d'Avila

### Exercício

#### **Conhecimento sobre a Doença e a Prática de Atividade Física em Crianças e Adolescentes com Cardiopatia Congênita**

Elisandra Campos, Lisiane Perin, Melina Assmann, Fernanda Lucchese, Lucia Pellanda