



INTERNATIONAL JOURNAL OF

# Cardiovascular SCIENCES

## Editorial

Integridade na Pesquisa Científica

## Artigos Originais

Fatores Lipídicos de Risco Cardiovascular e Taxa de Eventos Cardiovasculares após Revascularização Miocárdica

Teste de Esforço Cardiopulmonar em Portadores de Bloqueio do Ramo Esquerdo e Fração de Ejeção Preservada

Efeito do Treinamento Resistido na Contratilidade Miocárdica In Vitro após a Privação de Sono

Relação entre o Escore de Gensini e Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

Prevalência de Hipertensão em Crianças de Escolas Públicas

Análise Hierarquizada da Hipertensão Arterial Sistêmica com a Variante Polimórfica do Gene da ECA e Outros Fatores de Risco em Idosos

Quem São os Super-Respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

## Artigos de Revisão

Cardiotoxicidade Decorrente do Tratamento com Doxorubicina e Exercício Físico: Revisão Sistemática

Entendendo a Hospitalização em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

## Relatos de Caso

Necrose da Gordura Epipericárdica. Um Importante Diagnóstico Diferencial na Dor Torácica

Raro Caso de Crise Hipertensiva Secundária à Epilepsia Diencefálica



Curso Auxiliar Preparatório para o  
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível  
em todas as  
plataformas

Inscreva-se já no  
curso *online* oficial  
preparatório para o **TEC**

## Módulo 1

### Hipertensão Arterial e Arritmias

Coordenadores: Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias e Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (Hipertensão Arterial), Dr. Sérgio Luiz Zimmermann e Dr. Leandro Ioschpe Zimerman (Arritmias)

## Módulo 2

### Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Coordenadoras: Dra. Adriana Bertolami e Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

## Módulo 3

### Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Coordenadores: Dr. Denilson Campos de Albuquerque e Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Insuficiência Cardíaca), Dra. Vera Maria Curi Salemi e Dr. Evandro Tinoco Mesquita (Endomiopericardiopatias), Dr. Luiz Francisco Cardoso e Dra. Regina Elizabeth Muller (Valvopatias)

## Módulo 4

### Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Coordenadores: Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo e Dr. Cláudio Tinoco Mesquita (Fisiologia), Dr. Márcio Vinícius Lins de Barros e Dr. Dany David Kruczan (Semiologia), Dr. Marcio Hiroshi Miname (Epidemiologia e Prevenção), Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto (Exames Complementares)

## Módulo 5

### Outros temas importantes

Coordenadores: Dr. Otávio Rizzi Coelho, Dr. José Francisco Kerr Saraiva (Outros temas importantes), Dr. Agnaldo Piscopo e Dr. Sérgio Timerman (Emergência Cardiovascular)



Veja a programação completa no site:

[www.sbccursosonline.com.br/captec](http://www.sbccursosonline.com.br/captec)

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

[www.facebook.com/sbc.cardiol](https://www.facebook.com/sbc.cardiol)



## • Editorial

|                                                 |          |
|-------------------------------------------------|----------|
| <b>Integridade na Pesquisa Científica .....</b> | <b>1</b> |
| <i>Integrity in Scientific Research</i>         |          |
| Claudio Tinoco Mesquita                         |          |

## • Artigos Originais

|                                                                                                                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Fatores Lipídicos de Risco Cardiovascular e Taxa de Eventos Cardiovasculares após Revascularização Miocárdica.....</b>                                                                                                                           | <b>4</b>  |
| <i>Cardiovascular Lipid Risk Factors and Rate of Cardiovascular Events After Myocardial Revascularization</i>                                                                                                                                       |           |
| Cosor Oana Catalina, Bucur Adina, Baibata Emilia Dana Smarandita, Dragomir Angela, Gaita Dan, Mancas Silvia                                                                                                                                         |           |
| <b>Teste de Esforço Cardiopulmonar em Portadores de Bloqueio do Ramo Esquerdo e Fração de Ejeção Preservada .....</b>                                                                                                                               | <b>11</b> |
| <i>Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Left Bundle Branch Block and Preserved Ejection Fraction</i>                                                                                                                                   |           |
| Milena dos Santos Barros, Rívia Siqueira Amorim, Romerito Oliveira Rocha, Enaldo Vieira de Melo, José Augusto Barreto-Filho PhD, Antônio Carlos Sobral Sousa PhD, Romeu Sérgio Meneghelo PhD, Joselina Luzia Menezes Oliveira PhD                   |           |
| <b>Efeito do Treinamento Resistido na Contratilidade Miocárdica In Vitro após a Privação de Sono.....</b>                                                                                                                                           | <b>20</b> |
| <i>Effect Of Resistance Training On Myocardial Contractility In Vitro After Sleep Deprivation</i>                                                                                                                                                   |           |
| Sara Quaglia de Campos Giampá, Marcos Mônico-Neto, Helton de Sá Souza, Marco Túlio de Mello, Sergio Tufik, Leslie Andrews Portes, Andrey Jorge Serra, Paulo José Ferreira Tucci, Hanna Karen Moreira Antunes                                        |           |
| <b>Relação entre o Escore de Gensini e Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST .....</b>                                                                                          | <b>32</b> |
| <i>The Relationship Between Gensini Score and In-Hospital Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>                                                                                                                 |           |
| Erkan Yildirim, Atila Iyisoy, Murat Celik, Uygar Cagdas Yuksel, Cengizhan Acikel, Baris Bagan, Yalcin Gokoglan                                                                                                                                      |           |
| <b>Prevalência de Hipertensão em Crianças de Escolas Públicas .....</b>                                                                                                                                                                             | <b>42</b> |
| <i>Prevalence of Hypertension in Children from Public Schools</i>                                                                                                                                                                                   |           |
| Camila Brandão de Souza, Cláudia de Souza Dourado, José Geraldo Mill, Luciane Bresciane Salaroli, Maria del Carmen Bisi Molina                                                                                                                      |           |
| <b>Análise Hierarquizada da Hipertensão Arterial Sistêmica com a Variante Polimórfica do Gene da ECA e Outros Fatores de Risco em Idosos .....</b>                                                                                                  | <b>52</b> |
| <i>Hierarchical Analysis of Hypertension with the Polymorphic Variant of the ACE Gene and Other Risk Factors in the Elderly</i>                                                                                                                     |           |
| Breno Barreto Ribeiro, Pedro Eleutério dos Santos Neto, Jairo Evangelista Nascimento, João Marcus Oliveira Andrade, Alanna Fernandes Paraíso, Sérgio Henrique Sousa Santos, Marise Fagundes Silveira, Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins |           |
| <b>Quem São os Super-Respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca? .....</b>                                                                                                                                                                | <b>61</b> |
| <i>Who Are the Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy?</i>                                                                                                                                                                           |           |
| Eduardo Arrais Rocha, Francisca Tatiana Moreira Pereira, Ana Rosa Pinto Quidute, José Sebastião Abreu, José Wellington Oliveira Lima, Carlos Roberto M. Rodrigues Sobrinho, Maurício Ibrahim Scanavacca                                             |           |

- **Artigo de Revisão**

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Cardiotoxicidade Decorrente do Tratamento com Doxorrubicina e Exercício Físico: Revisão Sistemática.....</b> | <b>70</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

*Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review*

Tauan Nunes Maia, Gustavo Bento Ribeiro de Araujo, José Antônio Caldas Teixeira, Edmundo de Drummond Alves Junior, Kátia Pedreira Dias

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Entendendo a Hospitalização em Pacientes com Insuficiência Cardíaca.....</b> | <b>81</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|

*Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure*

Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Luciana Morais Rabelo, Celso Vale Souza Jr.

- **Relato de Caso**

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Necrose da Gordura Epipericárdica. Um Importante Diagnóstico Diferencial na Dor Torácica.....</b> | <b>91</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

*Epipericardial Fat Necrosis. An Important Differential Diagnosis of Chest Pain*

Núbia Bernardes Carvalho, Natália de Paula Lopes e Silva, Pedro Paulo Nunes Pereira, André Volani Morganti, Sinval Lins Silva, André Silva Rodrigues

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Raro Caso de Crise Hipertensiva Secundária à Epilepsia Diencefálica .....</b> | <b>95</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|

*Rare Case of Hypertensive Crisis Secondary to Diencephalic Epilepsy*

Renato Niemeyer de Freitas Ribeiro; Wolney de Andrade Martins; Bruno Niemeyer de Freitas Ribeiro

|                   |    |
|-------------------|----|
| • <b>Notícias</b> | 98 |
|-------------------|----|

|              |    |
|--------------|----|
| • <b>VPE</b> | 99 |
|--------------|----|

## Editor da Revista

Cláudio Tinoco Mesquita – Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP),  
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Editores Associados

Clério Francisco Azevedo Filho (Área de Imagem Cardiovascular) –  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Gláucia Maria Moraes de Oliveira (Área de Cardiologia Clínica) –  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina (FM), Universidade  
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## CONSELHO EDITORIAL

### Brasil

Andréia Biolo – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

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

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

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

Armando da Rocha Nogueira – Departamento de Clínica Médica,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Carlsi Anne Polanczyk – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Departamento de Cardiopneumologia, Hospital  
das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
(HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo, Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Cláudio Gil Soares de Araújo – Instituto do Coração Edson Saad, Universidade  
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cláudio Pereira da Cunha – Departamento de Clínica Médica, Universidade  
Federal do Paraná (UFPR), Paraná, PR – Brasil

Cláudio Tinoco Mesquita – Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP),  
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Denizar Vianna Araújo – Departamento de Clínica Médica, Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Esmeraldi Ferreira – Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE),  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Evandro Tinoco Mesquita – Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP),  
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fernando Nobre – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),  
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Gabriel Blacher Grossman – Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Moinhos  
de Vento, Porto Alegre, RS – Brasil

Henrique César de Almeida Maia – Governo do Distrito Federal (GDF),  
Brasília, DF – Brasil

Humberto Villacorta Júnior – Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP),  
Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

João Vicente Vitola – Quanta Diagnóstico e Terapia (QDT), Curitiba, PR – Brasil

José Geraldo de Castro Amino – Sessão Clínica, Instituto Nacional de  
Cardiologia (INC), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

José Márcio Ribeiro – Clínica Médica (Ambulatório), União Educacional Vale  
do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga, MG – Brasil

Guilherme Vianna e Silva (Área de Cardiologia Intervencionista) – Texas  
Heart Institute, USA

João Augusto Costa Lima (Área de Imagem Integrativa) – Johns Hopkins  
Hospital – Baltimore, USA

Lauro Casqueiro Vianna (Área Multiprofissional) – Faculdade de Educação  
Física, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil

Miguel Mendes (Área de Ergometria e Reabilitação Cardíaca) – Sociedade  
Portuguesa de Cardiologia, Portugal

Ricardo Mourilhe-Rocha (Área de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatias) –  
Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Leonardo Silva Roever Borges – Departamento de Pesquisa Clínica,  
Universidade Federal de Uberlândia (UFU), MG – Brasil

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

Luís Alberto Oliveira Dallan – Serviço Coronariopatias, Instituto do Coração  
(INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Marcelo Iorio Garcia – Clínica de Insuficiência Cardíaca, Universidade Federal  
do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Centro de Insuficiência Cardíaca, Hospital  
Pró Cardíaco (PROCARDIACO), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Marcio Luiz Alves Fagundes – Divisão de Arritmia e Eletrofisiologia, Instituto  
Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Marco Antonio Mota Gomes – Fundação Universitária de Ciências da Saúde  
Governador Lamenha Filho (UNCISAL), Maceió, AL – Brasil

Marco Antonio Rodrigues Torres – Departamento de Medicina Interna,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Marcus Vinicius Bolivar Malachias – Instituto de Pesquisas e Pós-  
graduação (IPG), Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais  
(FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Maria Eliane Campos Magalhães – Departamento de Especialidades Médicas,  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Mário de Seixas Rocha – Unidade Coronariana, Hospital Português,  
Salvador, BA – Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca – Unidade Clínica de Arritmia, Instituto do  
Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

Nadine Oliveira Clause – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Nazareth de Novaes Rocha – Centro de Ciências Médicas, Universidade  
Federal Fluminense, UFF – Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Nelson Albuquerque de Souza e Silva – Departamento de Clínica Médica,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio – Seção Médica de Medicina Nuclear,  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) São Paulo, SP – Brasil

Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim – Liga de Hipertensão Arterial,  
Universidade Federal de Goiás (UFGO), Goiânia, GO – Brasil

Ronaldo de Souza Leão Lima – Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade  
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Salvador Manoel Serra – Setor de Pesquisa Clínica, Instituto Estadual de  
Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs – Departamento de Medicina Social,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre,  
RS – Brasil

Tiago Augusto Magalhães – Ressonância Magnética e Tomografia Cardíaca,  
Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP – Brasil

Walter José Gomes – Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de  
São Paulo (UFESP), São Paulo, SP – Brasil

Washington Andrade Maciel – Serviço de Arritmias Cardíacas, Instituto  
Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Wolney de Andrade Martins – Centro de Ciências Médicas, Universidade  
Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Exterior

Amalia Peix - Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Havana – Cuba  
Amelia Jiménez-Heffernan - Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva – Espanha  
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  
Charalampos Tsoumpas - University of Leeds, Leeds – Inglaterra  
Chetal Patel - All India Institute of Medical Sciences, Delhi – Índia  
Edgardo Escobar - Universidad de Chile, Santiago – Chile  
Enrique Estrada-Lobato - International Atomic Energy Agency, Vienna – Áustria  
Erick Alexanderson - Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez, Ciudad de México – México  
Fausto Pinto - Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal  
Ganesan Karthikeyan - All India Institute of Medical Sciences, Delhi – Índia  
Guilherme Vianna e Silva - Texas Heart Institute, Texas – EUA  
Horacio José Faella - Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Caba – Argentina

James A. Lang - Des Moines University, Des Moines – EUA  
James P. Fisher - University of Birmingham, Birmingham – Inglaterra  
João Augusto Costa Lima - Johns Hopkins Medicine, Baltimore – EUA  
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  
Massimo Francesco Piepoli - Ospedale “Guglielmo da Saliceto”, Piacenza – Itália  
Nuno Bettencourt - Universidade do Porto, Porto – Portugal  
Raffaele Giubbini - Università degli Studi di Brescia, Brescia – Itália  
Ravi Kashyap - International Atomic Energy Agency, Vienna – Áustria  
Roberto José Palma dos Reis - Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal  
Shekhar H. Deo - University of Missouri, Columbia – EUA

## DIRETORIA - BIÊNIO 2016/2017

### SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

#### Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

#### Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gauí

#### Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

#### Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

#### Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

#### Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

#### Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

#### Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

#### Diretor de Comunicação

Celso Amodéo

#### Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimmerman

#### Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

#### Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

#### Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

#### Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

#### Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

#### Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe Pinho Moreira

#### Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

### COORDENADORIAS ADJUNTAS

#### Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

#### Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

#### Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

#### Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

#### Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

#### Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

#### Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

#### Conselho de Planejamento Estratégico

Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

#### Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

### PRESIDENTES DAS SOC. ESTADUAIS E REGIONAIS

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sérgio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli

Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

### DEPARTAMENTOS E GRUPOS DE ESTUDO

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco

Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GEECABE – José Antônio Marin Neto

GEECG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

**Volume 30, número 1, Janeiro e Fevereiro/2017**

Indexação: Index Medicus Latino-Americano – LILACS

**Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comerciaisp@cardiol.br

**Produção Editorial**

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

**Produção Gráfica e Diagramação**

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

ALODÊ PRODUÇÕES ARTÍSTICAS & EVENTOS LTDA

Anteriormente Revista da SOCERJ (ISSN 0104-0758) até dezembro 2009; Revista Brasileira de Cardiologia (impressa ISSN 2177-6024 e online ISSN 2177-7772) de janeiro 2010 até dezembro 2014.

International Journal of Cardiovascular Sciences (impressa ISSN 2359-4802 e online ISSN 2359-5647) a partir de janeiro 2015.

ÓRGÃO OFICIAL DA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC

**PUBLICAÇÃO BIMESTRAL / PUBLISHED BIMONTHLY**

INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SCIENCES  
(INT J CARDIOVASC SCI)



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Todos os direitos reservados.



INTERNATIONAL JOURNAL OF

**Cardiovascular  
SCIENCES**

**O International Journal of Cardiovascular Sciences (ISSN 2359-4802)**

é editado bimestralmente pela SBC:

Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330

20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

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

<[www.onlineijcs.org](http://www.onlineijcs.org)>

## EDITORIAL

## Integridade na Pesquisa Científica

*Integrity in Scientific Research*

Claudio Tinoco Mesquita

Professor do Departamento de Medicina Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

*“Science is composed of errors, but errors that it is right to make, for they lead step by step to the truth”.*

*Jules Verne, Journey to the Centre of the Earth*

A publicação de um texto científico é um dos maiores objetivos do cientista, sendo fundamental para o avanço da ciência, a melhoria da sociedade e a soberania das nações. O papel dos editores de periódicos biomédicos é considerado decisivo no zelo da integridade da pesquisa científica.<sup>1</sup> O objetivo deste artigo é trazer dados para reflexão sobre integridade e fraude científica, e ilustrar as iniciativas que têm sido tomadas para promoção e fortalecimento das boas práticas em pesquisa.

O Brasil tem tido progressiva melhoria nas taxas de publicação científica e ocupa atualmente a 15ª posição<sup>2</sup> no *ranking* de países do SCImago, com mais de 630 mil documentos citáveis publicados nos últimos 20 anos (Figura 1) – apesar de haver considerável debate sobre a qualidade dos artigos produzidos no país, fundamentado pelo baixo Fator de Impacto dos periódicos nos quais os artigos são majoritariamente publicados.<sup>2</sup>

O sistema que levou ao aumento da produção acadêmica globalmente e também no Brasil tem muitos méritos, mas é imperfeito, e os incentivos para que os pesquisadores publiquem em quantidade crescente podem gerar anomalias. Em recente publicação, Edwards e Roy<sup>3</sup> apontam que a hipercompetição por fundos de pesquisa e por recompensas financeiras e/ou acadêmicas tem criado um ambiente propício para o comprometimento do progresso científico e para o aumento de ações antiéticas.<sup>3</sup>

**Palavras-chave**

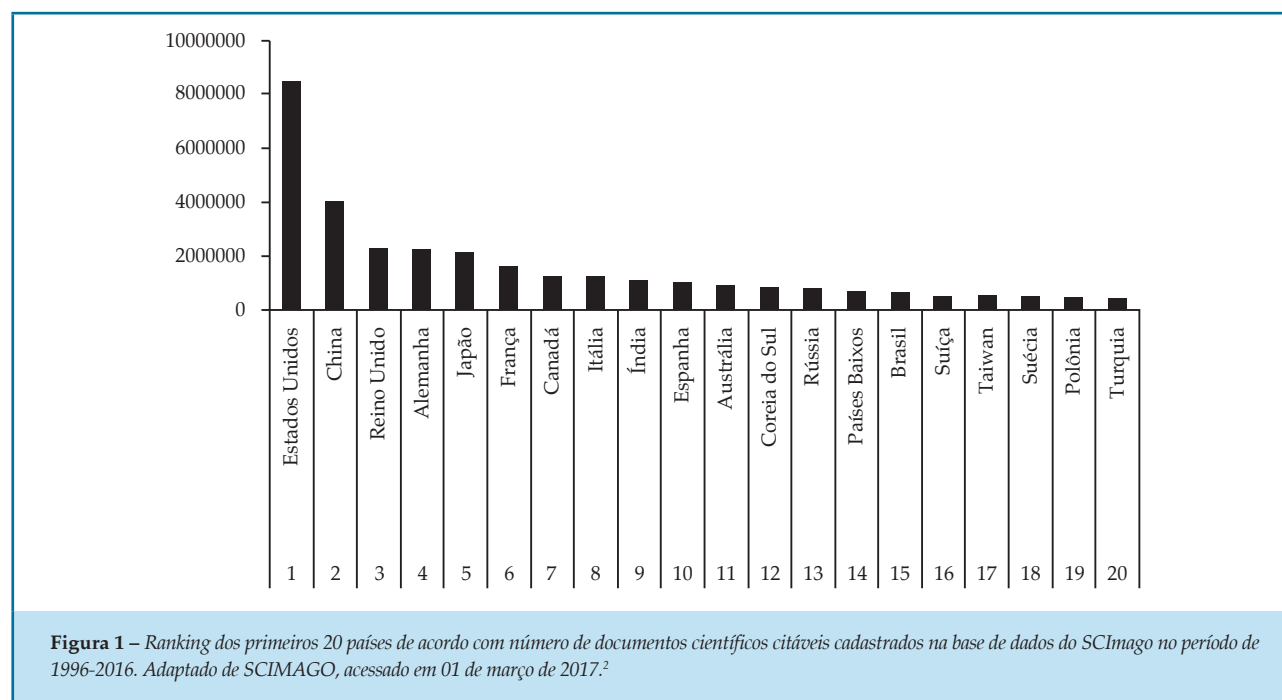
Publicações Científicas e Técnicas; Pesquisa Científica e Desenvolvimento Tecnológico; Revisão de Integridade Científica; Má Conduta Científica; Fraude; Cienciometria; Ética; Plágio.

A métrica quantitativa das publicações científicas é dominante no mundo acadêmico, sendo a base para contratações em universidades, promoções, premiações e obtenção de fomento financeiro.<sup>3</sup> A consequência direta deste ambiente é o crescimento das fraudes científicas (*scientific misconduct*) que, segundo a *National Science Foundation*, podem ser assim classificadas: (1) fabricação, que é a criação de resultados na pesquisa; (2) falsificação, definida como a manipulação de materiais da pesquisa, equipamentos ou dos procedimentos da pesquisa, ou a omissão dos dados de forma que a pesquisa não represente acuradamente os achados reais; e (3) plágio, que é a apropriação de ideias, processos, resultados ou palavras de outros, sem o devido crédito.<sup>4</sup>

Estas condutas antiéticas levaram a 291 retratações de artigos de pesquisas financiadas pelo *National Institutes of Health* (NIH) entre 1992 e 2012, ao custo de US\$58 milhões, sem contar os danos decorrentes da utilização dos dados por pesquisadores e profissionais de saúde.<sup>3</sup> Fanelli<sup>5</sup> demonstrou, em uma metanálise, que 2% dos cientistas pesquisados admitem ter fabricado, falsificado ou modificado dados/resultados em pelo menos uma ocasião; ao passo que 14% deles afirmam ter conhecimento de falsificação de dados em pesquisas de seus colegas.<sup>5</sup> Lins e Carvalho<sup>6</sup> publicaram uma análise de casos de fraude no Brasil, listando episódios de plágio, falsificação e fabricação de resultados, e apontam a necessidade de maior discussão sobre o assunto. Sugeriram também ampla adoção de boas práticas em pesquisa e publicação, como as publicadas pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP),<sup>7</sup> bem como vigilância ativa da integridade da pesquisa por órgãos reguladores, como Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Correspondência: Cláudio Tinoco Mesquita**

Hospital Universitário Antônio Pedro. Rua Marquês do Paraná, 303 – Centro – CEP 24033-900 – Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com



A integridade da pesquisa tem sido dividida em cinco dimensões: (1) manejo de dados; (2) aspectos humanos e contato pessoal; (3) autoria e publicação; (4) patrocínio da pesquisa; e (5) metodologia da pesquisa.<sup>8</sup> As estratégias que devem ser implementadas por periódicos biomédicos para garantir estas dimensões envolvem a obrigatoriedade de aprovação da pesquisa em Comitês de Ética para submissão, termos de conflito de interesse e que explicitam a contribuição específica de cada autor, revisão estatística independente, *softwares* de avaliação de plágio e adoção integral das recomendações do *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE).<sup>9</sup>

Entre as contribuições mais significativas da ICJME está a definição de quem deve ser um autor do trabalho científico, que é o indivíduo que: (1) contribuiu para o conceito ou desenho da pesquisa; ou que obteve, analisou ou interpretou dados da pesquisa; E (2) participou da confecção do manuscrito ou o revisou criticamente para conteúdo intelectual importante; E (3) realizou a aprovação final da versão do texto a ser publicada; E (4) concordou em assegurar que os questionamentos com relação à acurácia ou à integridade de qualquer parte do trabalho estão apropriadamente investigados e resolvidos.<sup>9</sup>

Além da importância da definição da autoria científica, o ICJME pede atenção da comunidade científica para

os chamados “periódicos predatórios”, que utilizam práticas antiéticas para captação de publicações e que têm como foco práticas comerciais, sendo a responsabilidade dos autores avaliar a integridade do periódico ao qual submetem suas pesquisas.<sup>9</sup>

O *International Journal of Cardiovascular Sciences* (IJCS) apoia integralmente e adota as iniciativas de promoção da integridade científica, como a revisão detalhada por pares da pesquisa; a exigência de explicitação de potencial conflito de interesses logo após as conclusões do trabalho; a necessidade de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, obedecendo a Resolução CNS 466/12 quando a pesquisa envolve seres humanos em sua totalidade ou partes dele; e o preenchimento de formulário pelo autor explicitando a contribuição de todos os coautores em conformidade com as recomendações do ICJME.<sup>9</sup> Iniciativas que estimulem comportamento ético na pesquisa são encorajadoras, como as propostas pela *San Francisco Declaration on Research Assessment* (DORA), que recomenda a não utilização da métrica de publicações, como Fatores de Impacto, como forma de promover e contratar pesquisadores individuais.<sup>10</sup> A promoção destas ações é essencial para o fortalecimento da prática da pesquisa de qualidade e é crucial para que a sociedade tenha o máximo de benefício dos avanços obtidos pela pesquisa científica de qualidade.

## Referências

1. De Caterina R, Griffioen AW, Porreca F. Fraud in biomedical research - the role of journal editors. *Life Sci.* 2011;89(21-22):755-6.
2. SCIMAGO [Internet]. Scimago Journal & Country Rank. 2017 (Online). [Cited in 2017 Mar 01] Available from: <http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=3600&order=h&ord=desc&year=2015>
3. Edwards MA, Roy S. Academic Research in the 21st Century: Maintaining Scientific Integrity in a Climate of Perverse Incentives and Hypercompetition. *Environ Eng Sci.* 2016;34(1):51-61.
4. Kretser A, Murphy D, Dwyer J. Scientific integrity resource guide : Efforts by federal agencies , foundations , nonprofit organizations , professional societies , and academia in the United States. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(1):163-80.
5. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One.* 2009;4(5):e5738.
6. Lins L, Carvalho FM. Scientific Integrity in Brazil. *J Bioeth Inq.* 2014;11(3):283-7.
7. FAPESP. São Paulo Research Foundation. Code of good scientific practice. São Paulo; 2012. [Cited in 2017 Mar 01] Available from: [http://fapesp.br/boaspraticas/FAPESP-Code\\_of\\_Good\\_Scientific\\_Practice\\_jun2012.pdf](http://fapesp.br/boaspraticas/FAPESP-Code_of_Good_Scientific_Practice_jun2012.pdf)
8. Horbach SPJM, Halfman W. Promoting Virtue or Punishing Fraud: Mapping Contrasts in the Language of "Scientific Integrity." *Sci Eng Ethics.* Springer Netherlands; 2016 (Online). [Cited in 2017 Mar 01]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11948-016-9858-y>
9. Matheson A. The ICMJE Recommendations and pharmaceutical marketing - strengths, weaknesses and the unsolved problem of attribution in publication ethics. *BMC Med Ethics* (Online). *BMC Medical Ethics*; 2016;17(1):20. [Cited in 2017 Mar 01]. Available from: <http://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-016-0103-7>
10. ASCB, 2012. San Francisco Declaration on Research Assessment. Annual Meeting of the American Society for Cell Biology) pp.1-10. [Cited in 2017 Mar 01]. Available from: [papers3://publication/uuid/1AEB2F37-D0EA-4653-9E41-FBAFBA2CD42E70B](https://papers3://publication/uuid/1AEB2F37-D0EA-4653-9E41-FBAFBA2CD42E70B).

## Fatores Lipídicos de Risco Cardiovascular e Taxa de Eventos Cardiovasculares após Revascularização Miocárdica

### *Cardiovascular Lipid Risk Factors and Rate of Cardiovascular Events After Myocardial Revascularization*

Cosor Oana Catalina,<sup>1</sup> Bucur Adina,<sup>1</sup> Baibata Emilia Dana Smarandita,<sup>1</sup> Dragomir Angela,<sup>2</sup> Gaita Dan,<sup>1</sup> Mancas Silvia<sup>1</sup>

University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara<sup>1</sup>; The Institute of Cardiovascular Disease Timisoara<sup>2</sup> - Romania

### Resumo

**Fundamentos:** A doença arterial coronariana é um problema de saúde pública, e principal causa de morte prematura na Europa e no mundo. Há evidência epidemiológica de que o controle dos fatores de risco cardiovasculares após a revascularização do miocárdio encontra-se ainda abaixo do desejável.

**Objetivo:** Analisar a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes em tratamento para prevenção secundária após revascularização do miocárdio.

**Método:** Estudo unicêntrico com pacientes com doença coronariana consecutivos, identificados retrospectivamente. O estudo foi conduzido no Instituto de Doenças Cardiovasculares em Timisoara, Romênia. Os pacientes com diagnóstico de revascularização por doença arterial coronariana (intervenção coronária percutânea, ICP ou ponte de artéria coronária, CABG) foram incluídos, seguindo-se os critérios de inclusão do estudo EUROASPIRE IV. Os dados foram analisados em três momentos – T0, quando a revascularização do miocárdio foi realizada; T1 (entrevista com pacientes submetidos à revascularização há mais de 6 meses e menos de 5 anos); e T2 (entrevista com pacientes submetidos à revascularização há mais de 5 anos).

**Resultados:** Dos 375 pacientes com doença coronariana, 341 foram incluídos no estudo. No T1, somente 5% e 34,9% dos pacientes atingiram os níveis desejáveis de LDL-c e não-HDL-c, respectivamente. A taxa de MACE em T2 foi de 7,9% em um tempo de acompanhamento mediano de 4,33 anos. Encontramos uma associação significativa positiva entre taxa de MACE e LDL-c em T1 ( $p = 0,039$ ). Houve diferenças significativas nos níveis médios de não-HDL-c entre as categorias de MACE em T1 ( $p = 0,02$ ). Valores médios de não-HDL associaram-se significativamente com a incidência de insuficiência cardíaca ( $p = 0,007$ ), diabetes com diagnóstico recente ( $p = 0,017$ ) e taxa de reestenose ( $p = 0,04$ ).

**Conclusão:** O estudo destaca a necessidade de se controlar fatores de risco relacionados ao perfil lipídico após procedimentos de revascularização do miocárdio, mesmo em longo prazo, a fim de minimizar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças coronarianas. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):4-10)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Fatores de Risco, Lipídeos, Metabolismo, Revascularização Miocárdica, Epidemiologia.

### Abstract

**Background:** Coronary heart disease is a public health problem, and the leading cause of premature death in Europe and worldwide. There is epidemiological evidence that the control of cardiovascular risk factors following myocardial revascularization remains suboptimal.

**Objectives:** Analyze the incidence of cardiovascular events in patients receiving secondary prevention therapies after myocardial revascularization.

**Methods:** Single-center study on consecutive coronary patients retrospectively identified, conducted at the Institute of Cardiovascular Diseases in Timisoara, Romania. Patients with diagnosis of revascularization for coronary artery disease (percutaneous coronary intervention, PCI or coronary artery bypass grafting, CABG) were included, following the inclusion criteria of the EuroAspire IV study. Outcome measures were assessed at three time points – at T0, when myocardial revascularization was performed; at T1 (interview with patients who had undergone revascularization for more than 6 months and less than 5 years), and T2 (interview with patients who had undergone revascularization for more than 5 years). Associations of primary and secondary lipid targets with the rates of adverse cardiovascular events (MACE) were assessed at T2.

**Results:** Of 375 coronary patients, 341 were included in the study. At T1, 5% and 34.9% of patients reached the LDL-c and non-HDL-c target respectively. MACE rate at T2 was 7.9% in a median of 4.33 years of follow-up. We found a positive, statically significant association between MACE rate and LDL-c at T1 ( $p = 0.039$ ). There were significant differences in mean non-HDLc levels between MACE categories at T1 ( $p = 0.02$ ). There was a significant association between mean non-HDL with the incidence of heart failure ( $p = 0.007$ ), newly diagnosed diabetes ( $p = 0.017$ ) and restenosis rate ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion:** The study highlights the need to control lipid risk factors after myocardial revascularization procedures, even at long-term, to minimize the risk of cardiovascular events in patients with coronary diseases. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):4-10)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Risk Factors; Lipid; Metabolism; Myocardial Revascularization; Epidemiology.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

**Correspondência:** Cosor Oana Catalina

Str.Arh.V.Vlad,bl 13 ,sc D,ap 2 – 13. Postal Code 035332, Timisoara - Romênia

E-mail: andrei.csr@gmail.com

## Introdução

Apesar dos avanços na área, a doença arterial coronariana ainda é considerada “o flagelo do mundo moderno” e problema de saúde pública. É a principal causa de morte prematura na Europa e no mundo.

Neste estudo, nosso foco foi entender a evolução do processo aterotrombótico em pacientes com doença coronária sintomáticos, submetidos previamente à revascularização da artéria coronária: intervenção coronária percutânea (ICP) ou ponte de artéria coronária (CABG).<sup>1</sup>

A relação entre colesterol LDL (LDL-c) e a incidência de eventos cardiovasculares foi demonstrada por vários estudos epidemiológicos: CARDS<sup>2</sup> ASPEN<sup>3</sup> ASCOT.<sup>4</sup> As novas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para prevenção de doença cardiovascular recomendaram um nível máximo de 70 mg/dL para colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) para pacientes com risco alto ou muito alto.<sup>5</sup> Além disso, pacientes em tratamento com estatinas também podem apresentar risco muito alto para doenças cardiovasculares.<sup>5,6</sup>

Os estudos EUROASPIRE III e IV representam a evidência epidemiológica de que o controle de fatores de risco cardiovasculares modificáveis em pacientes com doença coronariana encontra-se ainda aquém do desejável.<sup>6,7</sup>

A hipótese de nosso estudo foi que um controle ineficaz dos fatores de risco cardiovasculares tem um efeito de longo prazo sobre a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. O objetivo de nosso estudo foi avaliar a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em pacientes com doença coronariana em tratamento com estatinas anos após revascularização da artéria coronária, seguindo os critérios do Programa de Prevenção de Doença Cardiovascular da SEC.<sup>5</sup>

## Métodos

Este é um estudo unicêntrico realizado no Instituto de Doenças Cardiovasculares de Timisoara, Romênia. Os critérios de inclusão seguiram o protocolo do estudo EuroAspire IV. Um total de 375 pacientes com doença coronariana consecutivos, com idade entre 18 e 80 anos e diagnóstico definitivo de revascularização por doença arterial coronariana (ICP, CABG) foram identificados retrospectivamente. Desses, 341 foram considerados elegíveis e 341 foram incluídos no estudo (Figura 1). Dados clínicos dos pacientes foram avaliados em três momentos – T0, quando a realização de revascularização com sucesso foi identificada; T1 (de 6 meses a 3 anos após revascularização do miocárdio), e T2 (de 3 a 5 anos após revascularização do miocárdio).

Os seguintes dados foram coletados a partir de um banco de dados eletrônico: dados de perfil lipídico – colesterol total (CT); triglicerídeos (TG); colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c); LDL-c; não-HDL, calculado subtraindo-se HDL-c do CT<sup>8</sup> – número de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE - *major adverse cardiovascular events*) – morte por doença cardiovascular, morte por outras causas, acidente vascular cerebral (AVC)/ ataque isquêmico transitório (AIT), estimulação elétrica por marca-passo, hospitalização para reintervenção – angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) ou CABG, hospitalização por insuficiência cardíaca, diagnóstico de diabetes mellitus. O risco lipídico foi avaliado em T0 e T1, seguindo os critérios de prevenção da SEC.<sup>5</sup> A taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi analisada com base no risco lipídico potencial.



O acompanhamento dos pacientes foi realizado por um questionário validado para países que participaram do estudo EUROASPIRE IV.<sup>6</sup> Na inclusão no estudo, usamos os protocolos pós-revascularização especificados nas diretrizes da SEC para prevenção secundária de doenças cardiovasculares (2012),<sup>9</sup> adotadas pela Sociedade Romena de Cardiologia.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS 17.0, incluindo 31 variáveis (numéricas e categóricas). A variável “tempo” foi calculada como a diferença entre a data em que o paciente foi submetido à revascularização à janeiro de 2015, quando eventos MACE foram detectados como “presentes” ou “ausentes”. A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Diferenças entre variáveis com somente duas categorias foram avaliadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

### Resultados

Dos 375 pacientes consecutivos com doença coronariana, 341 ( $64,22 \pm 8,90$  anos, 81,52 % homens) foram incluídos no estudo. Características basais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Em T0, 52,5% dos paciets haviam sido submetidos à CABG, 43,1% à ICP, e 4,4% a ambos os procedimentos. Na inclusão no estudo, havia uma alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares modificáveis (Tabela 1.1).

### Controle de LDL-c com uso de estatinas permanece uma abordagem pertinente (Tabela 2)

Em T1, 76,2% dos participantes tinham valores de LDL-c  $\geq 80$  mg/dL. Somente 5% dos pacientes submetidos à revascularização e em uso de estatinas alcançaram os valores de LDL-c recomendados pela SEC.<sup>5,10,11</sup>

**Limite desejável de não-HDL-c (alvo secundário para prevenção de doença cardiovascular e risco residual:** utilizando um limite desejável de níveis de não-HDL-c  $< 110$  mg/dL, observamos que 30,8% dos pacientes no T0 e 34,9% dos pacientes em T1 atingiram esses níveis ( $p = ns$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de não-HDL em T0 ( $135,2 \pm 44,95$  mg/dL) em T1 ( $129,13 \pm 40,9$  mg/dL).

**Taxas de MACE e risco cardiovascular pós-revascularização:** a taxa de MACE em T2 foi de 7,9% em um tempo de acompanhamento mediano de 4,33 anos.

**Tabela 1 – Características basais dos pacientes (n = 341)**

| Características                                                    |                  |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|
| Idade média (anos)                                                 | $64,22 \pm 8,90$ |
| Homens                                                             | 81,52 %          |
| Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup>                        | $30,47 \pm 7,41$ |
| Eventos cardiovasculares                                           |                  |
| – Morte por doença cardiovascular                                  | 0                |
| – Morte por outras causas                                          | 1,17             |
| – Reestenose                                                       | 0,9              |
| – AVC/AIT                                                          | 0,29             |
| – Implante de marca-passo                                          | 0,87             |
| – Novo by-pass                                                     | 1,46             |
| – Novo stent                                                       | 0,87             |
| – Insuficiência cardíaca                                           | 1,46             |
| – Diagnóstico recente de diabetes mellitus                         | 0,87             |
| Ejection fraction*                                                 | $47,56 \pm 8,8$  |
| AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório |                  |

**Tabela 1.1 – Avaliação dos fatores de risco cardiovascular em T0 (n = 341)**

| Variável                                          | %           |
|---------------------------------------------------|-------------|
| Hipertensão arterial/ medicamento                 | 27,56/54,25 |
| Índice de Massa Corporal $> 30$ kg/m <sup>2</sup> | 36,07       |
| Hipercolesterolemia / medicamento                 | 59,82/94,8  |
| Diabetes / medicamento                            | 78,59/82,23 |
| Tabagismo                                         | 48          |

Houve uma associação significativa positiva entre alvo primário de prevenção (LDL-c) em T1 e MACE ( $p = 0,039$ , teste do qui-quadrado, IC 95%) (Tabela 3). Além disso, houve uma diferença significativa nos valores médios de HDL-c entre as categorias de MACE em T1 ( $p = 0,02$ , teste de Kruskal Wallis, IC 95%) (Figura 2).

A taxa de reestenose foi de 0,9%, a qual foi significativamente influenciada por não-HDL-c médio ( $p = 0,04$ , teste de Mann-Whitney, IC 95%).

**Tabela 2 – Níveis lipídicos desejáveis e número de pacientes em que esses níveis foram alcançados em T1**

| Variável        | n = 341 |       |
|-----------------|---------|-------|
| LDL-c < 80      | mg/dL   | 23,8% |
| Não HDL-c < 110 | mg/dL   | 30,8% |

A incidência de insuficiência cardíaca, definida pelo valor de fração de ejeção foi significativamente maior em pacientes com níveis de não-HDL-c elevados, apesar do uso de estatinas, em T1 ( $p = 0,007$ , teste de Mann-Whitney, IC95%).

Casos recentemente diagnosticados de diabetes foram significativamente mais frequentes em pacientes com níveis aumentados de não-HDL-c no T1 ( $p = 0,017$ , teste de Mann-Whitney, IC95%).

Não houve diferença significativa entre a incidência de MACE e no tipo de procedimentos de revascularização.

## Discussão

Nosso estudo demonstra um risco cardiovascular em paciente com doença coronariana após 4,33 anos de revascularização do miocárdio.

Os medicamentos prescritos em associação com estatinas foram agregantes plaquetários, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II, de acordo com as diretrizes da SEC para prevenção secundária de doença cardiovascular.

A análise da relação entre o uso de medicamentos e o alcance dos valores desejáveis dos fatores de risco modificáveis foram publicados por nosso grupo anteriormente.<sup>9</sup> Redução da pressão sanguínea por medicamento foi observado em 39,6% dos pacientes incluídos no presente estudo; risco cardiometabólico foi reduzido com o uso de dose máxima de estatina. Apesar de os níveis desejados de LDL terem sido alcançados em apenas 5% dos pacientes, melhores resultados foram observados nos níveis de não-HDL-c.

O elevado risco metabólico nesses pacientes com doença coronária é corroborado pela presença de dislipidemia e alta incidência de diabetes em T1, o que justifica a implementação de medidas energéticas que objetivem mudanças de estilo de vida associado ao uso de medicamentos apropriados em pacientes submetidos à revascularização.

**Tabela 3 – Relação entre LDL-c e taxa de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) em T1**

| Tabela de contingência |              |      |       |     |
|------------------------|--------------|------|-------|-----|
| Valores                | LDLc_T1categ |      | Total |     |
|                        | .00          | 1.00 |       |     |
| MACE_T2                | 0            | 225  | 89    | 314 |
|                        | 2            | 2    | 2     | 4   |
|                        | 3            | 0    | 3     | 3   |
|                        | 4            | 1    | 0     | 1   |
|                        | 5            | 1    | 2     | 3   |
|                        | 6            | 5    | 0     | 5   |
|                        | 7            | 2    | 1     | 3   |
|                        | 8            | 2    | 3     | 5   |
|                        | 9            | 3    | 0     | 3   |
|                        | Total        | 241  | 100   | 341 |

| Testes de qui-quadrado   |                     |    |                       |
|--------------------------|---------------------|----|-----------------------|
|                          | Valor               | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
| Qui-quadrado de Pearson  | 16.247 <sup>a</sup> | 8  | .039                  |
| Razão de verossimilhança | 18.328              | 8  | .019                  |
| Associação linear        | .394                | 1  | .530                  |
| No de casos válidos      | 341                 |    |                       |

a. 16 células (88,9%) tiveram valor esperado < 5. O valor mínimo esperado foi 0,29.

Em nosso estudo, não foi avaliada a adesão dos pacientes a programas de recuperação pós-revascularização, o que contribuiria à interpretação de nossos resultados. Uma baixa adesão a esses programas e a abordagens de prevenção a eventos cardiovasculares pode estar relacionada ao desenvolvimento de aterotrombose nesses pacientes, e pode explicar a taxa de eventos (7,9%) em T2 e tempo de sobrevida mediana de 4,33 anos em nossos pacientes. Seria interessante que outros estudos que avaliassem a adesão dos pacientes a essas abordagens fossem realizados.

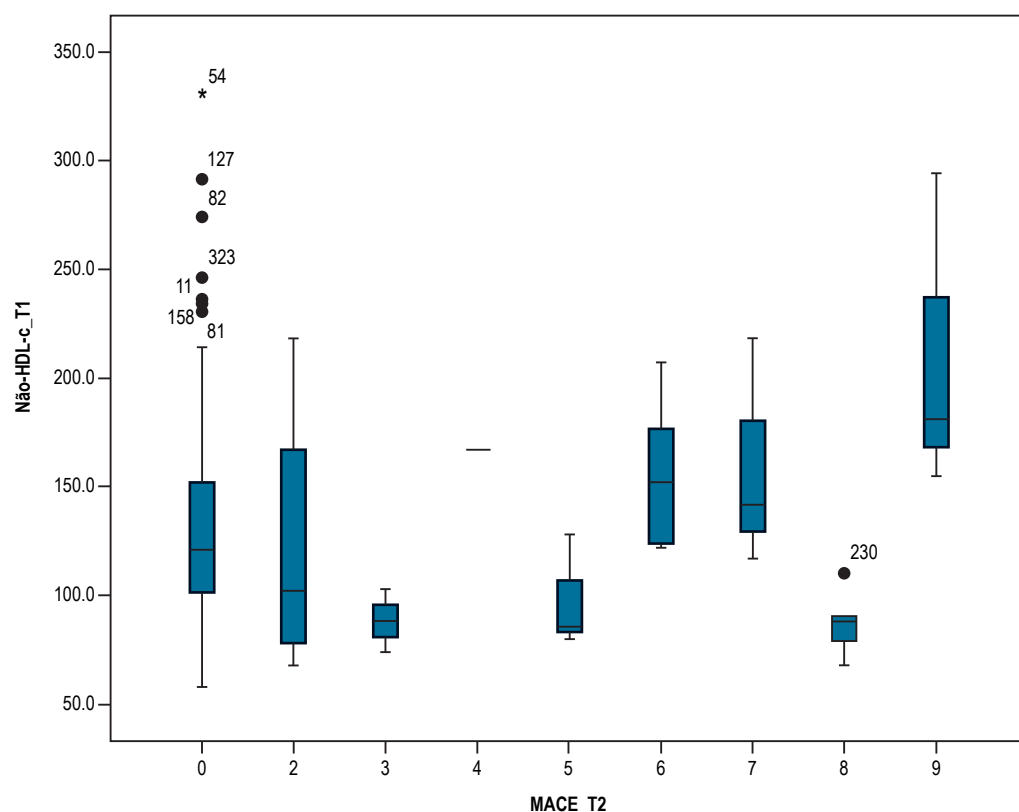


Figura 2 – Valores médios de HDL-c em T1 e taxa de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) em T2

Nosso estudo reforça a necessidade de estratégias para controlar fatores de risco cardiovasculares modificáveis.<sup>9,12,13</sup> Apesar do uso de medicamentos, pacientes submetidos à revascularização do miocárdio permanecem em risco de eventos cardiovasculares relacionados à progressão de aterosclerose e doenças metabólicas.<sup>9,11</sup>

Resultados do estudo EUROASPIRE IV<sup>6</sup> destaca que as recomendações das Diretrizes das Sociedades Europeias para Prevenção Cardiovascular (*Joint European Societies Guidelines on Cardiovascular Prevention*) são seguidas em uma pequena parcela dos pacientes com doença coronária na Europa. Em nosso estudo, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes atingiram as recomendações da ESC para os níveis de LDL-c.<sup>10,11</sup> Apesar de as estatinas estarem prescritas a quase 95% dos pacientes em T1, os níveis desejáveis de LDL-c não foram alcançados por sua maioria.

Reiner et al.<sup>13</sup> enfatizaram a necessidade de se reduzir os níveis de LDL-c após ocorrência de evento cardiovascular para reduzir mortalidade e morbidade

de doenças cardiovasculares.<sup>13</sup> Outros sugeriram várias razões pela baixa resposta durante o tratamento com estatinas – dose inadequada, não adesão à dose prescrita, resistência e/ou intolerância à estatina, e efeitos colaterais.<sup>14,15</sup> Contudo, nossos resultados confirmaram a associação entre níveis aumentados de LDL-c com taxas de eventos cardiovasculares.

Gostaríamos de saber se é possível prever o risco residual relacionado ao perfil lipídico em pacientes com doença coronariana, submetidos à revascularização em uso de estatinas. Foram observadas diferenças significativas nos valores médios de HDL-c e taxas de MACE em T2 comparado a T0 e T1. Além disso, ambos correlacionaram-se à taxa de reestenose, prevalência de insuficiência cardíaca e incidência de diabetes. As diretrizes da SEC e Sociedade Europeia de Aterosclerose (SEA) recomendam o uso do não-HDL-c como alvo secundário, especialmente em pacientes com doença coronariana e diabetes mellitus.<sup>11,14-16</sup> Parece que o não-HDL-c seria um melhor preditor que o LDL-c na formação de placa aterosclerótica instável.<sup>17</sup>

Reiner et al. relataram que 12.2% dos pacientes em que os valores desejáveis de LDL-c foram atingidos apresentaram níveis elevados de não-HDL-c. Em nossa amostra, 7,33% dos pacientes apresentavam níveis de HDL-c > 110 mg/dL e LDL-c < 80 mg/dL após revascularização do miocárdio.

As diretrizes da SEC e SEA recomendam que pacientes com tais mudanças no perfil lipídico devem ser identificados e tratados quando necessário.<sup>18-20</sup>

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, as características basais dos participantes foram definidos em um estágio relativamente tardio da doença arterial coronariana, i.e., somente no momento de revascularização do miocárdio. Além disso, é possível que haja ocorrido um viés na seleção da amostra, uma vez que somente pacientes tratados no Instituto de Doenças Cardiovasculares de Timisoara foram incluídos. O instituto é um centro especializado e, portanto, os resultados não podem ser generalizados a todos os pacientes com revascularização do miocárdio prévia. Contudo, observamos diferenças relativamente pequenas entre nossos resultados e aqueles encontrados em outros estudos europeus anteriores.<sup>16-21</sup>

## Conclusões

O estudo destaca a necessidade de se controlar fatores de risco relacionados ao perfil lipídico após procedimentos

de revascularização do miocárdio, mesmo em longo prazo, a fim de minimizar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças coronarianas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Catalina CO, Silvia M. Obtenção de dados: Catalina CO, Smarandita BED. Análise e interpretação dos dados: Catalina CO, Adina B. Análise estatística: Angela D. Obtenção de financiamento: Dan G. Redação do manuscrito: Catalina CO, Silvia M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dan G, Silvia M.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Astrazeneca (Bolsas de Pesquisa Irrestritas para a Sociedade Europeia de Cardiologia).

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Cosor Oana Catalina pela University of Medicine and Pharmacy Victor Babes Timisoara.

## Referências

1. Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner KJ, Rupprecht HJ, et al; Athero Gene-Study Investigators. Risk factors of coronary artery disease in secondary prevention: results from the AtheroGene study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131434.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
3. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.
4. Peter S, Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):39F-44F.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agerwall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
9. Cosor OC, Baibata DE, Iurciuc S, Velimirovici D, Duda-Seiman D, et al. Cardiovascular risk profile of remote process of coronary deobstruction. In: Center of Promoting Health Education and Motivation for Prevention in Dentistry Center for Continuous Medical Education. Timisoara: WALDPRESS; 2016. (Medicine in Evolution volume XXII, n°3).

10. Perk J, De Backer G, Gohlek H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223(1):1-68.
11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias of European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
12. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569-82. Erratum in: *Eur Heart J*. 1998;19(2):356-7
13. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50.
14. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915.
15. Zambon A, Puato M, Faggini E, Grego F, Rattazzi M, Pauletto P. Lipoprotein remnants and dense LDL are associated with features of unstable carotid plaque: a flag for non-HDL-C. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):106-9.
16. Widimský P, Zvárová J, Monhart Z, Janský P; ALERT-CZ Investigators. The use of revascularization strategies in patients with acute coronary syndromes admitted to hospitals without catheterization facilities: Results from the ALERT-CZ registry. *Cor et Vasa*. 2013;55(3):e207-11.
17. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133.
18. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
19. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
20. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-71.
21. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014;100 Suppl 2:iii1-iii67.

## ARTIGO ORIGINAL

## Teste de Esforço Cardiopulmonar em Portadores de Bloqueio do Ramo Esquerdo e Fração de Ejeção Preservada

*Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Left Bundle Branch Block and Preserved Ejection Fraction*

Milena dos Santos Barros,<sup>1,2,5</sup> Rívia Siqueira Amorim,<sup>1</sup> Romerito Oliveira Rocha,<sup>1</sup> Enaldo Vieira de Melo,<sup>1,5</sup> José Augusto Barreto-Filho PhD,<sup>1,2,5</sup> Antônio Carlos Sobral Sousa PhD,<sup>1,2,3,5</sup> Romeu Sérgio Meneghelo PhD,<sup>4</sup> Joselina Luzia Menezes Oliveira PhD<sup>1,2,5</sup>

Departamento da Universidade Federal de Sergipe (UFS),<sup>1</sup> São Cristóvão, SE; Centro de ensino e pesquisa e Laboratório de ecocardiografia (OECOLAB) da Fundação e Hospital São Lucas,<sup>2</sup> Aracaju, SE; Fellow of the American College of Cardiology,<sup>3</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,<sup>4</sup> São Paulo, SP; Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS,<sup>5</sup> São Cristóvão, SE – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O bloqueio do ramo esquerdo (BRE) tem importância prognóstica em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Todavia, a sua influência não está bem estabelecida em pacientes com função ventricular sistólica preservada.

**Objetivo:** Avaliar as implicações da presença do BRE no desempenho cardiovascular em pacientes com função sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada.

**Métodos:** Foram submetidos ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP), 26 portadores de BRE ( $61,3 \pm 8,2$  anos) e 23 indivíduos saudáveis ( $58 \pm 6,8$  anos), com FEVE  $> 0,5$ .

**Resultados:** A análise do TECP revelou: consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ) pico predito no grupo BRE foi de  $87,2 \pm 15,0\%$  versus  $105,0 \pm 15,6\%$  ( $p < 0,0001$ ); pulso de oxigênio pico predito no grupo BRE foi de  $98,6 \pm 18,6\%$  versus  $109,9 \pm 13,5\%$ , ( $p = 0,02$ );  $\text{VO}_2$  predito limiar anaeróbico no grupo BRE foi de  $67,9 \pm 13,6\%$  versus  $70,2 \pm 12,8\%$  ( $p = 0,55$ );  $\Delta\text{VO}_2 / \Delta\text{carga}$  no grupo BRE foi de  $15,5 \pm 5,5$  versus  $20,7 \pm 7,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{watts}^{-1}$  ( $p = 0,006$ ); relação ventilação/produção de dióxido de carbono ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope) no grupo BRE foi de  $29,8 \pm 2,9$  versus  $26,2 \pm 2,9$  ( $p = 0,0001$ ) e tempo de recuperação do  $\text{VO}_2$  no grupo BRE foi de  $85,2 \pm 11,8$  versus  $71,5 \pm 11,0$  segundos ( $p = 0,0001$ ). O BRE foi marcador independente para o aumento do  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope.

**Conclusão:** A presença de BRE em indivíduos com FEVE preservada não comprometeu o desempenho cardiovascular, mas houve aumento do  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope em relação ao grupo controle. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):11-19)

**Palavras-chave:** Teste de Esforço, Exercício, Bloqueio de Ramo, Consumo de Oxigênio, Insuficiência Cardíaca, Volume Sistólico, Função Ventricular Esquerda.

### Abstract

**Background:** Left bundle branch block (LBBB) has prognostic significance in patients with congestive heart failure. However, its influence is not well established in patients with preserved systolic ventricular function.

**Objective:** To evaluate the implications of LBBB presence in the cardiovascular performance of patients with preserved left ventricular systolic function (LVEF).

**Methods:** 26 LBBB patients ( $61.3 \pm 8.2$  years of age) and 23 healthy individuals ( $58 \pm 6.8$  years of age) with LVEF  $> 0.5$  underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET).

**Results:** CPET analysis revealed: peak oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) predicted in the LBBB group was  $87.2 \pm 15.0\%$  versus  $105.0 \pm 15.6\%$  ( $p < 0.0001$ ); peak oxygen pulse predicted in LBBB group was  $98.6 \pm 18.6\%$  vs  $109.9 \pm 13.5\%$  ( $p = 0.02$ );  $\text{VO}_2$  predicted anaerobic threshold in LBBB group was  $67.9 \pm 13.6\%$  vs  $70.2 \pm 12.8\%$  ( $p = 0.55$ );  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{load}$  in the LBBB group was  $15.5 \pm 5.51$  versus  $20.7 \pm 7.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{watts}^{-1}$  ( $p = 0.006$ ); ventilation / carbon dioxide production ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope) in LBBB group was  $29.8 \pm 2.9$  versus  $26.2 \pm 2.9$  ( $p = 0.0001$ ) and  $\text{VO}_2$  recovery time in the LBBB group was  $85.2 \pm 11.8$  vs.  $71.5 \pm 11.0$  seconds ( $p = 0.0001$ ). LBBB was an independent marker for  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope increase.

**Conclusion:** LBBB presence in individuals with preserved LVEF did not affect cardiovascular performance, but there was an increase of the  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope in comparison to the control group. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):11-19)

**Keywords:** Exercise Test; Exercise; Bundle-Branch Block; Oxygen Consumption; Heart Failure; Stroke Volume.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

**Correspondência:** Milena dos Santos Barros

Rua Capitão Benedito Teófilo Antônio, 310 /901. CEP 49020-050 – Aracaju, SE – Brasil.  
E-mail: millybarros@cardiol.br

## Introdução

A presença do BRE isolado, independentemente da concomitância de cardiopatia, parece ser um marcador de progressão lenta das doenças cardíacas degenerativas, isquêmicas ou não, afetando o sistema de condução e o desempenho contrátil do miocárdio.<sup>1</sup> O BRE pode induzir cardiomiopatia, já que os seus portadores, quando submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, podem apresentar remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (VE).<sup>2,3</sup> Dessa forma, não deve ser considerado apenas um achado eletrocardiográfico, mas sim, “uma entidade clínica cardíaca”, conforme sugeriram Kumar et al.<sup>4</sup>

Apesar do relato da ocorrência de alterações estruturais do VE provocadas pelo BRE, existe, na literatura, escassez da existência de fatores preditores na redução do desempenho cardiovascular nesses pacientes. O TECP é um método, não invasivo, utilizado para o diagnóstico e estratificação prognóstica dos portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), por meio da análise de gases expirados durante o teste de esforço. As principais variáveis avaliadas mediante essa metodologia são: o consumo de oxigênio pico ( $\text{VO}_2$  pico), o  $\text{VO}_2$  no limiar anaeróbico, o pulso de oxigênio ( $\text{PO}_2$ ),  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{carga}$ , a relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope) e a cinética de recuperação do  $\text{VO}_2$ . Por outro lado, já está documentado que a FEVE avaliada por meio do ecocardiograma não exibe correlação satisfatória com o  $\text{VO}_2$ .<sup>5,6</sup> não constituindo, portanto, bom preditor da capacidade funcional.

Podemos hipotetizar, então, que o TECP poderá evidenciar, em portadores assintomáticos de BRE, alterações do comportamento cardiovascular que antecedem o comprometimento da FEVE. A presente pesquisa investigou se o BRE isolado em pacientes com FEVE normal interfere no desempenho cardiovascular avaliado por meio do TECP.

## Métodos

### Delineamento e população de estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal e analítico, no qual foram avaliados 26 portadores de BRE (grupo BRE) e 23 indivíduos sem BRE (grupo controle). O BRE foi definido de acordo com os seguintes critérios eletrocardiográficos: presença de QRS alargado (com

duração  $\geq 120$  ms); ondas S amplas e entalhadas em V1 e V2 com ausência de ondas R, ou a sua ocorrência de forma embrionária; e ondas R predominantes nas derivações D1, AVL, V5 e V6.<sup>7</sup> Todos os voluntários exibiam FEVE, obtida mediante ecocardiograma transtorácico, superior a 0,50 e foram submetidos ao TECP. A isquemia miocárdica foi excluída por meio do ecocardiograma sob estresse físico. Todos os exames foram realizados no setor de métodos gráficos de um hospital, referência em cardiologia, possuidor de acreditação nível 3(IQG- Instituto Qualisa de Gestão).

### Crítérios de exclusão

Foram excluídos aqueles com: FEVE  $< 0,50$  calculada pelo método Simpson, doença arterial coronariana (DAC) prévia, valvulopatia moderada a grave, arritmia cardíaca que prejudicasse a análise do  $\text{PO}_2$ , doença pulmonar e anemia (hemoglobina  $< 10$  mg/dl).

### Protocolo do teste de esforço cardiopulmonar

A análise da ventilação minuto (VE),  $\text{VO}_2$  e produção de gás carbônico ( $\text{VCO}_2$ ) foi realizada a cada 10 segundos por intermédio do analisador de gases CórteX Metalyser 3B, da marca Micromed, acoplado ao computador, equipado com o software Elite. Foram utilizados: eletrocardiógrafo digital Micromed para registro e análise do eletrocardiograma durante esforço e esteira ergométrica marca Inbrasport, modelo Super ATL. Os medicamentos cronotrópicos negativos foram suspensos três dias antes do TECP.

Os pacientes foram encorajados a se exercitarem até a exaustão, segundo o protocolo em rampa, que se caracteriza pela duração entre 8 e 12 minutos, com aumento constante e gradual de velocidade e inclinação. O teste era considerado máximo quando se atingia o  $\text{RER} > 1,05$ . Preconizou-se interromper a prova conforme critérios estabelecidos pela III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico.<sup>8</sup>

Foram avaliadas as seguintes variáveis do TECP:

- $\text{VO}_2$  pico é o valor mais alto do  $\text{VO}_2$  atingido nos últimos 30 segundos do esforço e expresso em  $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . O  $\text{VO}_2$  pico predito foi calculado baseado na idade, gênero, peso e nível de atividade física utilizando-se a equação de Wasserman.<sup>9,10</sup> Avaliou-se a percentagem atingida do  $\text{VO}_2$  pico predito pelo paciente.

- b. O  $\text{VO}_2$  no limiar anaeróbico foi determinado pelo método do "V slope". Caso não fosse possível, era realizado por meio da análise do gráfico da plotagem dos equivalentes ventilatórios. Avaliou-se, também, a percentagem do  $\text{VO}_2$  predito no limiar anaeróbico.<sup>8,9,11,12</sup>
- c. O  $\text{PO}_2$  pico era o maior valor atingido nos últimos 30 segundos e foi expresso em ml/batimento. Analisou-se a percentagem do  $\text{PO}_2$  pico predito, obtido pela divisão do  $\text{VO}_2$  máximo predito pela frequência cardíaca máxima predita pela idade.<sup>8,9,11,12</sup>
- d. A relação  $\Delta \text{VO}_2 / \Delta \text{carga}$  foi calculada por meio da diferença entre o  $\text{VO}_2$  máximo e o repouso, dividido pela carga máxima e expressa em  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{watts}^{-1}$ . Para propósito prático, foi considerado  $\text{VO}_2$  em repouso como  $3,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .<sup>8,9,11,12</sup> Como o exame foi realizado em esteira ergométrica, houve adaptação da carga para Watts. O cálculo de potência na esteira:  $W (\text{kgm} / \text{minuto}) = \text{Massa (peso do paciente - Kg)} \times \text{Velocidade (metros/minuto)} \times \text{seno do ângulo alfa}$  (que é o ângulo que a esteira faz com o chão). A relação entre kilogrâmetros e watts é: 1 watt corresponde a 6,1 kilogrâmetros/minuto, sendo feita a transformação da carga de Kgm/min para Watts.
- e. O  $\text{VE} / \text{VCO}_2$  slope corresponde à inclinação da reta de regressão representativa entre VE e  $\text{VCO}_2$ .<sup>8,9,11,12</sup>
- f. O  $T_{1/2} \text{VO}_2$ , tempo necessário para queda de 50% do  $\text{VO}_2$  pico no período de recuperação, foi quantificado em segundos.<sup>8,9,11,12</sup>

### Análise estatística

As análises estatísticas foram processadas utilizando-se o programa SPSS Statistic 19.0 (IBM Corporation, 2010). As variáveis quantitativas foram descritas como  $\text{méd} \pm \text{desvio padrão}$ , atenderam ao pressuposto da normalidade, e a comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste  $t$  de Student não pareado. As variáveis categóricas foram sumarizadas como percentagens e comparadas entre os grupos mediante os testes qui quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher, quando apropriado. Foi adotado o nível de significância de 5% para o erro  $\alpha$  e os testes foram bicaudais. Riscos relativos com intervalos de confiança [IC] de 95% foram estimados. Para a análise multivariada de covariância (MANCOVA), utilizou-se o Traço de Pillai, o poder ( $\geq 0,8$ ) e o  $\text{ETA}^2$  parcial (dimensão do efeito) como testes estatísticos. O  $\text{ETA}^2$  parcial foi aplicado com o intuito de inferir acerca da significância clínica, considerando-se a dimensão do efeito muito elevada se valores forem  $> 0,5$  e pequena se forem  $\leq 0,05$ .

### Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e aprovado com o nº 0770.0.000.107-11. Todos os pacientes que participaram da pesquisa assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### Resultados

A amostra constou de 49 indivíduos consecutivos (18 homens e 31 mulheres; média de idade de  $59,8 \pm 7,7$  anos) submetidos ao TECP, distribuídos em: grupo BRE (26 pacientes) e grupo controle (23 pacientes).

Os portadores de BRE apresentaram maior frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), quando comparados ao grupo controle (73,1% vs. 30,4%;  $p = 0,007$ ). Não se verificou diferença substancial entre os grupos quanto à idade ( $p = 0,13$ ), gênero ( $p = 0,36$ ), índice de massa corpórea (IMC) ( $p = 0,79$ ), sedentarismo ( $p = 0,13$ ), tabagismo ( $p = 0,93$ ), diabetes mellitus ( $p = 0,1$ ) e dislipidemia ( $p = 0,72$ ), conforme pode ser apreciado na Tabela 1.

O grupo BRE apresentou valores significativamente maiores dos diâmetros sistólico e diastólico do VE comparativamente ao grupo controle, com diferença média de  $0,34 \pm 0,11 \text{ cm}$  e  $0,39 \pm 0,13 \text{ cm}$ , respectivamente. O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foi também significativamente maior no grupo BRE, com diferença média de  $13,19 \pm 6,18 \text{ g/m}^2$  ( $p = 0,039$ ). A FEVE foi menor no grupo BRE, com diferença média significativa de  $0,12 \pm 0,02\%$  ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 2). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de disfunção diastólica (Tabela 3).

Na Tabela 4, estão demonstradas as variáveis hemodinâmicas e ventilatórias TECP entre portadores de BRE e grupo controle. Verificou-se por meio da MANCOVA, associação significativa entre o BRE e o conjunto das seis variáveis do teste cardiopulmonar, sendo a dimensão do efeito muito elevada ( $\eta^2_{BRE} = 0,578$ ) e o poder acima do preconizado ( $\beta_{BRE} = 0,997$ ). Foi realizado ajuste para a presença do sedentarismo e das seguintes co-variáveis: idade, gênero, IMC, hipertensão arterial, IMVE e FEVE (Tabela 5).

Procedeu-se a uma segunda análise multivariada, a fim de se identificar se o BRE teve efeito sobre uma ou mais das seis variáveis de desfechos do TECP (Tabela 6). Verificou-se que o BRE interferiu apenas na análise do  $\text{VE} / \text{VCO}_2$  slope, com a dimensão do efeito elevada ( $\eta^2_{BRE} = 0,504$ ) e poder elevado ( $\beta > 0,80$ ).

**Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes portadores de BRE e grupo controle**

| Variáveis                | Grupo BRE (n = 26) | Grupo controle (n = 23) | Total (n = 49) | p     |
|--------------------------|--------------------|-------------------------|----------------|-------|
| Idade (anos)             | 61,3 ± 8,2         | 58,0 ± 6,8              | 59,8 ± 7,7     | 0,13  |
| Gênero feminino, n (%)   | 18 (69,2)          | 13 (56,5)               | 31 (63,0)      | 0,36  |
| Peso (kg)                | 70,7 ± 11,2        | 73,7 ± 16,2             | 72,1 ± 13,7    | 0,46  |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | 26,9 ± 3,6         | 26,7 ± 3,8              | 26,8 ± 3,7     | 0,79  |
| Sedentarismo, n (%)      | 18 (69,2)          | 11 (47,8)               | 29 (59,2)      | 0,13  |
| Tabagismo, n (%)         | 01 (3,8)           | 01 (04,3)               | 02 (04,1)      | 0,93  |
| HAS, n (%)               | 18 (73,1)          | 07 (30,4)               | 26 (53,1)      | 0,007 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 07 (26,9)          | 02 (08,7)               | 09 (18,4)      | 0,10  |
| Dislipidemia, n (%)      | 08 (30,8)          | 06 (26,1)               | 14 (28,6)      | 0,72  |

Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta - n (frequência relativa - %); variáveis contínuas expressas em média ± DP; Teste de qui-quadrado; teste t de Student; nível de significância  $p \leq 0,05$ ; DP: desvio-padrão; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

**Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas dos portadores de BRE e do grupo controle**

| Variáveis                                 | Grupo BRE n = 26 | Controle n = 23 | p        |
|-------------------------------------------|------------------|-----------------|----------|
| Átrio esquerdo (cm)                       | 3,76 ± 0,37      | 3,58 ± 0,40     | 0,11     |
| Espessura do septo (cm)                   | 0,84 ± 0,11      | 0,89 ± 0,15     | 0,21     |
| Parede posterior (cm)                     | 0,85 ± 0,11      | 0,81 ± 0,10     | 0,19     |
| Espessura relativa do VE (%)              | 33,07 ± 5,15     | 33,24 ± 4,09    | 0,91     |
| Diâmetro diastólico VE (cm)               | 5,26 ± 0,51      | 4,87 ± 0,41     | 0,005    |
| Diâmetro sistólico VE (cm)                | 3,22 ± 0,41      | 2,89 ± 0,37     | 0,004    |
| Fração de ejeção (%)                      | 59,00 ± 7,00     | 71,00 ± 6,00    | < 0,0001 |
| Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> ) | 96,10 ± 22,9     | 82,9 ± 17,90    | 0,039    |

Variáveis contínuas expressas em média ± DP. Teste t de Student; nível de significância  $p \leq 0,05$ . DP: desvio-padrão; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

A Figura 1 ilustra a análise de sensibilidade do estudo, considerando a dimensão da amostra (n),  $\alpha = 0,05$  e poder de 0,80 (1- $\beta$ ). Com o tamanho da amostra (considerou-se um n = 48, valor múltiplo de 4, correspondente ao número de grupos a serem comparados: BRE e HAS) e o poder e a significância estatística assumidos, observou-se que o estudo foi capaz de detectar através da MANOVA dimensões de efeito acima de 0,18.

## Discussão

Em nossa população estudada, o VE/VCO<sub>2</sub> aumentou significativamente no grupo BRE em relação ao controle. O equivalente ventilatório de gás carbônico representa o quanto é necessário ventilar para eliminar determinada quantidade de gás carbônico produzido. Essa relação é analisada por regressão linear, que reflete a inclinação

**Tabela 3 – Função diastólica entre os portadores de BRE e grupo controle (p = 0,47)**

| Função Diastólica  | Grupo BRE n = 26 | Controle n = 23 |
|--------------------|------------------|-----------------|
| Normal             | 18(69,2%)        | 18(78,3%)       |
| Disfunção leve     | 6(23,1%)         | 5(21,7%)        |
| Disfunção moderada | 2(7,7%)          | 0               |

*Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta = n (frequência relativa = %). Teste de qui-quadrado; nível de significância  $p \leq 0,05$ . BRE: bloqueio do ramo esquerdo.*

**Tabela 4 – Variáveis hemodinâmicas e ventilatórias do TECP entre portadores de BRE e grupo controle**

| Variáveis                                                                     | Grupo BRE (n=26) | Grupo controle (n=23) | p        |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|----------|
| Frequência cardíaca pico, % do predito                                        | 94,8 ± 9,0       | 98,6 ± 6,3            | 0,10     |
| Ventilação máxima, % do predito                                               | 59,0 ± 13,0      | 63,2 ± 11,0           | 0,23     |
| Quociente respiratório                                                        | 1,08 ± 0,07      | 1,10 ± 0,08           | 0,30     |
| VO <sub>2</sub> pico (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )                | 21,7 ± 5,4       | 29,07 ± 6,7           | < 0,0001 |
| VO <sub>2</sub> pico, % do predito                                            | 87,2 ± 15,0      | 105,0 ± 15,6          | < 0,0001 |
| VO <sub>2</sub> no limiar anaeróbio (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 15,5 ± 2,1       | 18,7 ± 4,4            | 0,002    |
| Limiar anaeróbio, % do VO <sub>2</sub> predito                                | 67,9 ± 13,6      | 70,2 ± 12,8           | 0,55     |
| Pulso de O <sub>2</sub> pico (ml/bat)                                         | 10,3 ± 2,6       | 13,54 ± 4,6           | 0,003    |
| Pulso de O <sub>2</sub> pico, % do predito                                    | 98,6 ± 18,6      | 109,9 ± 13,5          | 0,02     |
| Δ VO <sub>2</sub> / Δ carga (ml.min <sup>-1</sup> .watts <sup>-1</sup> )      | 15,5 ± 5,5       | 20,7 ± 7,3            | 0,006    |
| T ½ VO <sub>2</sub> (segundos)                                                | 85,2 ± 11,8      | 71,5 ± 11,0           | 0,0001   |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope                                                     | 29,8 ± 2,9       | 26,2 ± 2,9            | 0,0001   |

*Variáveis contínuas expressas em média ± DP; Teste t de Student; nível de significância  $p \leq 0,05$ ; DP: desvio-padrão; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; O<sub>2</sub>: oxigênio; Ve: ventilação; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono.*

da reta. O VE/VCO<sub>2</sub> slope já está estabelecido na literatura como marcador de mau prognóstico em portadores de ICC, quando atinge valor > 34.<sup>13</sup> Existe relação entre o aumento do VE/VCO<sub>2</sub> slope e a presença de BRE em portadores de miocardiopatia dilatada, independentemente da existência de DAC.<sup>14</sup> Porém, a literatura ainda é escassa na análise dessa variável naqueles sem disfunção ventricular.

Nos pacientes com ICC, o aumento do VE/VCO<sub>2</sub> slope ocorre geralmente por comprometimento hemodinâmico, causado pela redução do débito cardíaco e consequente hipoperfusão pulmonar, demonstrando estágio avançado da ICC e pior prognóstico.<sup>15</sup> Mas há evidências de que

o aumento do VE/VCO<sub>2</sub> slope pode ocorrer desde a fase inicial da ICC por desequilíbrio autonômico. O sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar sua circulação e ventilação para manter o aporte de oxigênio para os tecidos. O equilíbrio autonômico é mantido pela complexa interação do barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico, ergorreflexo e reflexo de estiramento pulmonar.<sup>16</sup>

Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial. Os quimiorreceptores periféricos localizados nos

**Tabela 5 – Análise multivariada para avaliação da influência do BRE e sedentarismo nas variáveis do TECP, ajustados para as co-variáveis**

| Variáveis          | Traço de Pillai | p      | ETA <sup>2</sup> parcial | Poder |
|--------------------|-----------------|--------|--------------------------|-------|
| BRE                | 0,578           | 0,0001 | 0,578                    | 0,997 |
| Sedentarismo       | 0,324           | 0,052  | 0,324                    | 0,727 |
| BRE x sedentarismo | 0,318           | 0,058  | 0,318                    | 0,713 |
| <b>Covariáveis</b> |                 |        |                          |       |
| Idade              | 0,365           | 0,079  | 0,298                    | 0,666 |
| Gênero             | 0,174           | 0,413  | 0,174                    | 0,348 |
| IMC                | 0,281           | 0,104  | 0,281                    | 0,622 |
| HAS                | 0,143           | 0,554  | 0,143                    | 0,277 |
| IMVE               | 0,163           | 0,460  | 0,163                    | 0,322 |
| FEVE               | 0,472           | 0,002  | 0,472                    | 0,959 |

MANCOVA: Análise multivariada de covariância. Fatores fixos: BRE e sedentarismo. Covariáveis: idade, gênero, IMC, HAS, IMVE e FEVE. Nível de significância  $p \leq 0,05$ ; poder  $\geq 0,80$ . BRE: bloqueio do ramo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice da massa corpórea; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

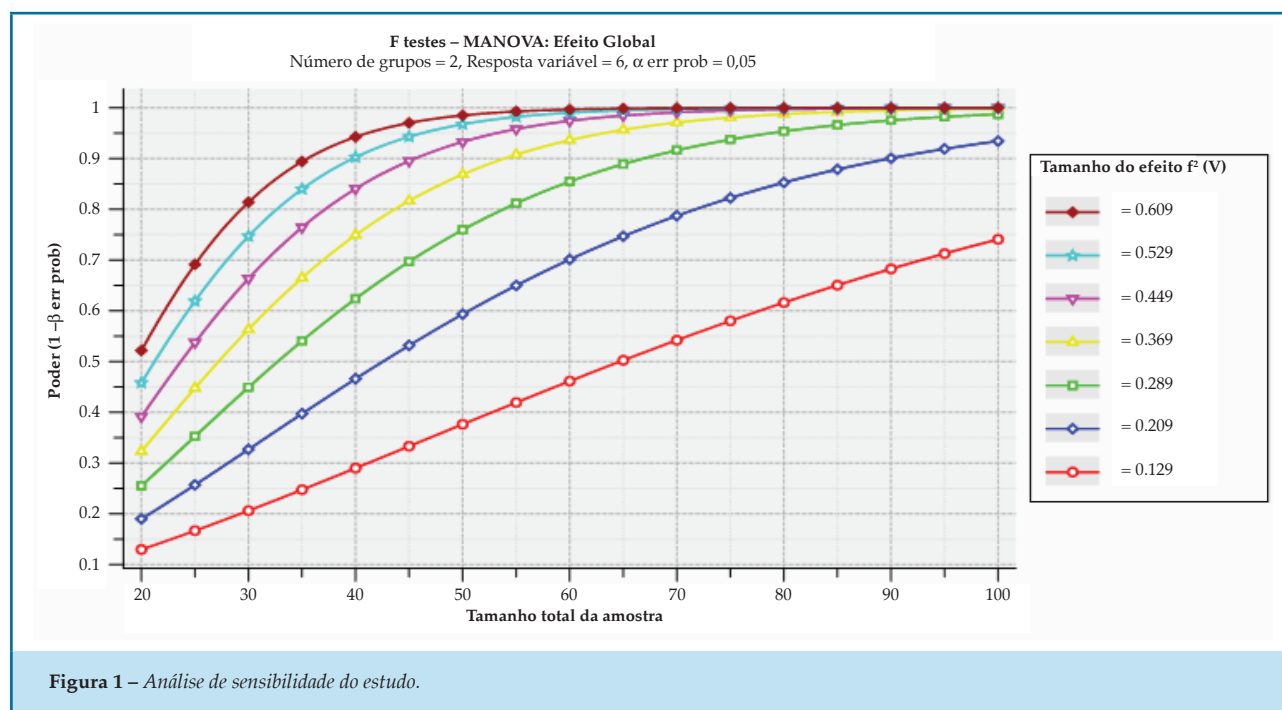
**Tabela 6 – Análise multivariada para identificação das variáveis de desfecho, influenciadas pelos fatores fixos e covariáveis, em função da significância, dimensão do efeito e poder**

| Variáveis                                   | p        | ETA <sup>2</sup> parcial | Poder |
|---------------------------------------------|----------|--------------------------|-------|
| <b>BRE</b>                                  |          |                          |       |
| % VO <sub>2</sub> pico predito              | 0,37     | 0,024                    | 0,145 |
| % VO <sub>2</sub> predito limiar anaeróbico | 0,13     | 0,063                    | 0,320 |
| % pulso de O <sub>2</sub> pico predito      | 0,94     | < 0,0001                 | 0,051 |
| $\Delta$ VO <sub>2</sub> /Δcarga            | 0,39     | 0,021                    | 0,136 |
| T ½ VO <sub>2</sub>                         | 0,21     | 0,045                    | 0,237 |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope                   | < 0,0001 | 0,504                    | 1,000 |

MANCOVA: análise multivariada de covariância. Fatores fixos BRE e sedentarismo, covariáveis: idade, gênero, HAS, IMC, IMVE e FEVE. Nível de significância  $p \leq 0,05$ ; poder  $\geq 0,80$ . BRE: bloqueio do ramo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica, IMC: índice da massa corpórea, IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; O<sub>2</sub>: oxigênio; VE: ventilação; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono.

corpos carotídeos respondem primariamente à hipóxia, e os quimiorreceptores centrais, localizados na superfície ventral da medula espinhal, respondem primariamente à hipercapnia. Foi comprovado existir uma seleção potencial da quimiosensibilidade central em pacientes portadores de ICC classe funcional I e II.<sup>17</sup>

Ponikowski et al.<sup>18</sup> estudaram pacientes portadores de ICC com tolerância ao exercício preservada e observaram que o aumento anormal da resposta ventilatória ao exercício ocorreu em virtude da hipersensibilidade do reflexo controle do sistema cardiorrespiratório. Comprovaram o aumento da quimiosensibilidade central



e periférica, o comprometimento do sistema simpátovagal com predomínio do simpático, a hiperatividade dos ergorreceptores dos músculos periféricos e a redução do controle barorreflexo da circulação.

O presente trabalho mostrou aumento do VE/ $\text{VCO}_2$  slope no grupo portador de BRE com FEVE preservada. É mais provável que o mecanismo responsável por essa alteração seja o desequilíbrio inicial do sistema autonômico, em virtude de essa população não apresentar comprometimento hemodinâmico.

Os resultados ecocardiográficos sugerem que a presença do BRE pode desencadear o remodelamento do VE. Esses dados também foram apresentados em estudos, como o de Melek et al.,<sup>19</sup> que avaliaram portadores de BRE sem miocardiopatia por meio da ecodopplercardiografia e observaram que o diâmetro sistólico final era maior e a FEVE era menor no grupo BRE ( $54 \pm 7\%$ ) em relação ao grupo controle ( $61 \pm 6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Valenti et al.<sup>20</sup> estudaram os diâmetros do VE e FEVE mediante ressonância magnética cardíaca e demonstraram que os portadores de BRE apresentavam maiores volumes do VE e IMVE e menor FEVE em relação controle.

Está estabelecido na literatura que não existe uma boa correlação entre  $\text{VO}_2$  pico e função ventricular.<sup>5,6</sup> O  $\text{VO}_2$  durante o exercício fornece um parâmetro objetivo da capacidade funcional e, indiretamente, reflete a função

cardiovascular. O comprometimento da capacidade de exercício é preditor independente de prognóstico adverso. No nosso trabalho, avaliamos as principais variáveis do TECP relacionadas ao desempenho cardiovascular. Os portadores de BRE atingiram menor percentagem do  $\text{VO}_2$  pico predito, mas na análise multivariada, demonstrou-se que o fator preditor da referida redução foi o sedentarismo e não o BRE. Duncan et al.<sup>14</sup> estudaram os preditores da capacidade funcional em pacientes portadores de miocardiopatia dilatada, e o BRE também não foi preditor independente da percentagem do  $\text{VO}_2$  pico predito na análise multivariada.

O  $\text{PO}_2$  é representativo do volume sistólico do VE e da diferença arteriovenosa de  $\text{O}_2$  ao esforço, reflete a oferta de  $\text{O}_2$  ao miocárdio e a reserva funcional cardíaca sob estresse fisiológico. Normalmente, aumenta de forma gradativa e linearmente com o aumento da carga até atingir o valor mais alto. Em pacientes com disfunção ventricular, o  $\text{PO}_2$  pode apresentar descenso, apesar do aumento da carga, ou atingir um platô precoce, mesmo antes de alcançar a exaustão do esforço.<sup>11,12</sup> Em pacientes portadores de BRE, o formato do VE é distorcido durante a pré-ejeção, como resultado do achatamento da curvatura septal e alongamento simultâneo da parede lateral ativada tardiamente.<sup>21</sup> O presente trabalho evidenciou que o grupo BRE atingiu  $\text{PO}_2$  pico  $> 85\%$  do predito e apresentou

comportamento da curva do  $PO_2$  ascendente durante esforço. Apesar de existirem alterações estruturais do VE, a FEVE estava preservada, não havendo prejuízo do desempenho cardiovascular.

Ficou demonstrado que o BRE isolado não interveio no  $\Delta VO_2/\Delta$ carga, o  $VO_2$  foi adequado para carga de trabalho aplicada. Não houve intervenção do BRE também no  $T_{1/2} VO_2$ . O  $T_{1/2}$  do  $VO_2$  é marcador prognóstico, seu valor aumenta de acordo com a gravidade da ICC. Foi demonstrado que a associação do  $T_{1/2} VO_2$  ao  $VO_2$  pico melhora a avaliação prognóstica e identifica grupos de risco mais elevado.<sup>22</sup> Os grupos obtiveram  $T_{1/2} VO_2$  menor do que 90 segundos, tempo considerado dentro da normalidade.

Nossos resultados mostram que o TECP é um método não invasivo, fisiológico e de custo financeiro acessível, que poderá contribuir no acompanhamento dos portadores de BRE. Ficou demonstrado que apesar do grupo BRE com FEVE preservada apresentar alterações estruturais do VE, mas ainda dentro dos limites considerados normais, o desempenho cardiovascular não se mostrou prejudicado na análise das variáveis metabólicas do TECP, mas houve aumento do VE/ $VCO_2$  slope em relação ao grupo controle. Ainda não é possível identificar qual portador de BRE isolado desenvolverá disfunção ventricular. Outros estudos deverão avaliar o impacto do aumento VE/ $VCO_2$  slope com o acompanhamento dessa amostra da população.

Durante esta pesquisa, houve dificuldade na seleção de portadores de BRE, pela concomitância desta patologia com HAS, disfunção ventricular e/ou isquemia miocárdica. A HAS não foi considerada critério de exclusão em virtude da alta prevalência nessa população, sendo necessária ajustar sua influência por meio da análise estatística. Outra limitação foi a exclusão de isquemia miocárdica por meio da ecocardiografia sob estresse físico, cujo exame ideal seria a angiotomografia coronária ou cinenagiocoronariografia, em virtude da assincronia entre o septo interventricular e contração do VE provocadas pelo BRE.

## Conclusões

A presença de BRE em indivíduos com FEVE preservada não comprometeu o desempenho cardiovascular. O BRE não interferiu na percentagem do  $VO_2$  pico predito, percentagem do  $VO_2$  predito no limiar anaeróbico, pulso de oxigênio,  $\Delta VO_2/\Delta$ carga e  $T_{1/2} VO_2$ .

O BRE foi marcador independente para o aumento do VE/ $VCO_2$  slope, podendo representar um marcador precoce no curso da disfunção ventricular.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros MS, Amorim RS, Rocha RO, Melo EV, Barreto-Filho JA, Sousa ACS, Oliveira JLM. Obtenção de dados: Barros MS, Amorim RS, Rocha RO. Análise e interpretação dos dados: Barros MS, Amorim RS, Rocha RO, Melo EV, Barreto-Filho JA, Sousa ACS, Meneghelo RS, Oliveira JLM. Análise estatística: Barros MS, Amorim RS, Rocha RO, Melo EV, Oliveira JLM. Redação do manuscrito: Barros MS, Melo EV, Sousa ACS, Oliveira JLM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MS, Melo EV, Barreto-Filho JA, Sousa ACS, Meneghelo RS, Oliveira JLM.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Milena dos Santos Barros pela Universidade Federal de Sergipe.

## Referências

1. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, Van Veldhuisen DJ, Stellbrink C, Kober L, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):7-14.
2. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thébault C, Behar N, et al. Resolution of left bundle branch block - induced cardiomyopathy by resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1089-95.
3. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault F, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure: a new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7(6):604-10.
4. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE, et al. Implications of left bundle branch block in patient treatment. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):291-300.
5. Palmieri V, Palmieri E, Arezzi E, Innelli P, Sabatella M, Ferreira L, et al. Peak exercise oxygen uptake and left ventricular systolic and diastolic function and arterial mechanics in healthy young men. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(5-6):664-8.
6. La Gerche A, Burns AT, Taylor AJ, Macisaac AI, Heidbuchel H, Prior DL, et al. Maximal oxygen consumption is best predicted by measures of cardiac size rather than function in healthy adults. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(6):2139-47.
7. Tranchesi J, Grinberg M, Moffa PJ, Spiritus MO, Serro-Azul LG. [The block of the division of the left branch (hemiblock). Current concepts]. *Arq Bras Cardiol*. 1971;24(3):77-90.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
9. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 80-1.
10. Lanier GM, Zheng Q, Wagman G, Tseng CH, Myers JN, Vittorio TJ. Simple prediction formula for peak oxygen consumption in patients with chronic heart failure. *J Exerc Sci Fit*. 2012;10(1):23-7.
11. Negrão C, Barreto AC. A cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata. 2<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Manole; 2006. p. 137-42.
12. Neder J, Nery L. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 213-55.
13. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
14. Duncan AM, Francis DP, Gibson DG, Henein MY. Limitation of exercise tolerance in chronic heart failure: distinct effects of left bundle-branch block and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1524-31.
15. Arena R, Guazzi M, Myers J. Ventilatory abnormalities during exercise in heart failure: a mini review. *Curr Respir Med Rev*. 2007;3(3):1-9.
16. Mancía G, Seravalle G, Giannattasio C, Bossi M, Preti L, Cattaneo BM, et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;69(18):17G-23G.
17. Narkiewicz K, Pesek CA, Van de Borne PJH, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999;100(3):262-7.
18. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001;103(7):967-72.
19. Melek M, Esen O, Esen AM, Barutcu I, Onrat E, Kaya D. Tissue Doppler evaluation of intraventricular asynchrony in isolated left bundle branch block. *Echocardiography*. 2006;23(2):120-6.
20. Valenti V, Zia MI, Shubayev L, Edelstein S, Supariwala A, Uretsky S, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of the impact of interventricular and intraventricular dyssynchrony on cardiac ventricular systolic and diastolic function in patients with isolated left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1651-6.
21. Gjesdal O, Remme EW, Opdahl A, Skulstad H, Russell K, Kongsgaard E, et al. Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle-branch block. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):264-73.
22. Queirós MC, Mendes DE, Ribeiro M, Mendes M, Rebocho J, Seabra-Gomes R. Valor prognóstico da normalização do consumo de oxigênio na fase de recuperação da prova de esforço cardiorrespiratória em doentes com disfunção ventricular esquerda. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(4):383-98.

## Efeito do Treinamento Resistido na Contratilidade Miocárdica *In Vitro* após a Privação de Sono

### Effect Of Resistance Training On Myocardial Contractility In Vitro After Sleep Deprivation

Sara Quaglia de Campos Giampá,<sup>1</sup> Marcos Mônico-Neto,<sup>2</sup> Helton de Sá Souza,<sup>2</sup> Marco Túlio de Mello,<sup>2</sup> Sergio Tufik,<sup>2</sup> Leslie Andrews Portes,<sup>3,4</sup> Andrey Jorge Serra,<sup>4,5</sup> Paulo José Ferreira Tucci,<sup>4</sup> Hanna Karen Moreira Antunes<sup>1,6</sup>

Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde<sup>1</sup>, Universidade Federal de São Paulo; Departamento de Psicobiologia<sup>2</sup>, Universidade Federal de São Paulo; Programa de Mestrado em Promoção da Saúde, Centro Universitário Adventista de São Paulo<sup>3</sup>; Departamento de Medicina<sup>4</sup>, Universidade Federal de São Paulo; Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho<sup>5</sup>; Departamento de Biociências<sup>6</sup>, Universidade Federal de São Paulo, Santos, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O treinamento resistido promove benefícios à saúde cardiovascular, a qual é influenciada pela privação de sono.

**Objetivo:** Investigar o efeito prévio do treinamento resistido de alta intensidade sobre a contratilidade miocárdica de ratos privados de sono paradoxal.

**Métodos:** Quarenta ratos machos Wistar foram distribuídos nos grupos controle (CTRL), treinamento resistido (TRES), privação de sono paradoxal por 96 horas (PSP96) e treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas (TRES/PSP96). O treinamento resistido foi de alta intensidade, por 8 semanas, 5x/semana. Vinte e quatro horas após a última sessão de treinamento, os grupos PSP96 e TRES/PSP96 foram submetidos ao protocolo de privação de sono paradoxal e em seguida foi realizado o estudo *in vitro* da mecânica contrátil do músculo papilar isolado.

**Resultados:** Em comparação ao CTRL, os grupos PSP96 e TRES/PSP96 apresentaram menor comprimento do músculo papilar e aumento da área de secção transversa. Associado a essas alterações, verificou-se a diminuição das derivadas temporais da força na contração e relaxamento em todas as condições avaliadas. Somente o grupo PSP96 apresentou redução da tensão de repouso e lentidão no tempo de relaxamento, sendo este último atenuado pelo treinamento resistido prévio.

**Conclusão:** O treinamento resistido prévio à PSP foi parcialmente protetor contra as alterações contráteis do músculo papilar, minimizando a lentidão no tempo de relaxamento. Assim, o caráter de alta intensidade do protocolo adotado parece não proteger plenamente o tecido cardíaco frente a PSP. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):20-31)

**Palavras-chave:** Treinamento de Resistência, Privação do Sono, Doenças Cardiovasculares, Contração Miocárdica, Ratos, Experimentação Animal.

### Abstract

**Background:** Resistance training promotes cardiovascular health benefits that may be affected by sleep deprivation.

**Objective:** To evaluate the effect of high-intensity resistance training on myocardial contractility in rats subsequently subjected to paradoxical sleep deprivation.

**Methods:** Forty male Wistar rats were distributed into control group (CTRL), resistance training (REST), 96-hour paradoxical sleep deprivation (PSD96) and resistance training followed by 96-hour paradoxical sleep deprivation (REST/PSD96). The animals underwent high-intensity resistance training for 8 weeks, 5x/week. Twenty-four hours after the last training session, the PSD96 and REST/PSD96 groups were submitted to paradoxical sleep deprivation, which was followed by the *in vitro* study of isolated papillary muscle contractile mechanics.

**Results:** In comparison with the CTRL group, a lower papillary muscle length and increased cross sectional area were found in PSD96 and REST/PSD96, which were associated with decreased temporal parameters of contraction force and relaxation. Decreased resting tension and slowing of relaxation time were found in the PSD96 group only. This effect was attenuated by previous resistance training.

**Conclusion:** Resistance training partially prevented contractile changes induced by PSD, minimizing the slowing in relaxation time. Thus, high-intensity exercise seems to not fully protect the cardiac tissue from PSD-induced effects. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):20-31)

**Keywords:** Resistance Training; Sleep Deprivation; Cardiovascular Diseases; Myocardial Contraction; Rats; Animal Experimentation.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

**Correspondência:** Profa. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes

Universidade Federal de São Paulo – Campus Baixada Santista. Departamento de Biociências  
Rua Silva Jardim, 136, Térreo. CEP: 11015-020, Vila Mathias, Santos, São Paulo – Brasil  
E-mail: hanna.karen@unifesp.br

## Introdução

A duração do tempo de sono é um dos fatores determinantes da saúde cardiovascular. Estudos demonstram que um menor tempo alocado para o sono está intimamente associado ao aumento da prevalência e incidência de doenças cardiovasculares como, por exemplo, a hipertensão.<sup>1</sup> Dentre os possíveis mecanismos, destaca-se a elevação da atividade simpática e do catabolismo, evidenciada pelo aumento dos níveis de catecolaminas e cortisol/corticosterona,<sup>2-6</sup> culminando em alterações moleculares e morfológicas,<sup>7</sup> podendo, assim, prejudicar o tecido cardíaco.

Diante desse cenário, o treinamento resistido destaca-se como uma possível ferramenta para minimizar ou até mesmo reverter o impacto do débito de sono sobre a saúde cardiovascular. Além de induzir a redução da pressão arterial de repouso, da pressão sistólica do ventrículo esquerdo e da frequência cardíaca,<sup>8,9</sup> o treinamento resistido também é capaz de promover o aumento da força isométrica do músculo papilar, e consequentemente melhorar sua performance contrátil.<sup>10</sup> Ainda, por influenciar os diversos eixos endócrinos, pode proporcionar uma involução do quadro catabólico instalado pela privação de sono.<sup>11</sup>

Embora existam estudos destacando o impacto do débito de sono sobre a saúde cardiovascular,<sup>4,12</sup> pouco se sabe sobre os seus efeitos sobre a maquinaria contrátil cardíaca, e o papel do treinamento resistido como ferramenta preventiva. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito prévio do treinamento resistido de alta intensidade sobre a contratilidade miocárdica de ratos privados de sono paradoxal.

## Métodos

Usando uma amostragem por conveniência, foram utilizados 40 ratos machos Wistar com 3 meses de idade, pesando 300-350g, provenientes da colônia do Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME) da Universidade Federal de São Paulo. Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, em uma sala com temperatura controlada ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), ciclo claro/escuro (12:12h), e com água e ração *ad libitum*.

Os procedimentos foram realizados de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals - National Research Council, NIH Publication N° 85-23 (revised 2011)*. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo (#0764/10).

Os animais foram distribuídos em 4 grupos: controle (CTRL,  $n = 10$ ), treinamento resistido (TRES,  $n = 10$ ), privação de sono paradoxal (PSP) por 96 horas (PSP96,  $n = 10$ ), e treinamento resistido seguido de PSP por 96 horas (TRES/PSP96,  $n = 10$ ). Durante todo o período do experimento os animais do grupo CTRL permaneceram em suas caixas moradias e não sofreram manipulações além da rotina usual do laboratório.

## Treinamento Resistido

O treinamento resistido foi realizado durante 8 semanas conforme descrito previamente.<sup>13</sup> Foi utilizado uma escada com dimensões de 110 cm de altura, 18 cm de largura,  $80^\circ$  de inclinação e com espaçamento de 2 cm entre os degraus. No topo da escada existia uma câmara de  $20 \times 20 \times 20$  cm que servia de abrigo durante o repouso entre as séries do exercício. Os animais subiram a escada com um sistema de peso acoplado na base da cauda, o que permitia o incremento da carga com a progressão do exercício.

A familiarização do animal com o aparato foi constituída de 9 tentativas por dia durante 3 dias consecutivos. Em seguida, foi realizado um teste para determinação da carga máxima<sup>13</sup> e, semanalmente, os animais foram submetidos à reavaliação da carga máxima.

As sessões de treinamento foram constituídas de 4 a 8 séries de escalada, com cargas progressivamente maiores e intervalo de 60 segundos entre as séries. O comprimento do aparato de treinamento exigia que os animais executassem de 8 a 12 movimentos (repetições) para se deslocarem do início ao topo da escada. Na primeira série, a sobrecarga imposta ao animal foi equivalente a 50% da carga máxima. Em seguida, a sobrecarga foi incrementada para 75%, 90% e quarta série com 100% da carga máxima; para as subidas subsequentes foram adicionados 30g em cada tentativa até a falha.<sup>13</sup> O treinamento foi realizado 5 vezes por semana, de segunda a sexta-feira, no período da tarde. A sessão da segunda-feira foi substituída pelo teste de carga máxima. A fim de evitar o *overtraining*, devido à alta intensidade do protocolo, foi adotado o descanso profilático às quartas-feiras nas semanas 6, 7 e 8. Durante essas semanas, os animais treinaram segunda-feira, terça-feira, quinta-feira e sexta-feira. Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento os animais dos grupos CTRL e TRES foram eutanasiados e os grupos PSP96 e TRES/PSP96 foram submetidos ao protocolo de PSP.

## Privação de Sono Paradoxal

A PSP foi aplicada por 96 horas contínuas pelo método das plataformas múltiplas modificado,<sup>14</sup> capaz de suprimir totalmente o sono paradoxal e reduzir em 37% o sono de ondas lentas.<sup>15</sup> Foram alocados 5 animais socialmente estáveis sobre plataformas circulares distantes 10 cm umas das outras em um tanque de aço inox (123 cm de comprimento x 44 cm de largura x 44 cm de altura). O tanque foi cheio de água em temperatura ambiente até 1cm abaixo da superfície das plataformas, permitindo que os animais se deslocassem de uma plataforma para outra e, ao atingirem o sono paradoxal, tocavam na água devido à atonia muscular que acompanha essa fase do sono, sendo então acordados. No decorrer do protocolo, o ambiente foi mantido em condições adequadas de temperatura ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), ciclo claro-escuro (12h) e a água e ração foram ofertadas *ad libitum*. O grupo CTRL permaneceu na mesma sala, para que experimentassem as mesmas condições ambientais.

## Mecânica Muscular Cardíaca Isolada

Imediatamente após o protocolo de PSP para os grupos PSP96 e TRES/PSP96, ou 48 horas após a última sessão de treinamento resistido para os animais do grupo TRES ou após período equivalente para o grupo CTRL, foram feitas preparações *in vitro* do músculo papilar isolado do ventrículo esquerdo.

Os animais foram anestesiados com Uretana (Urethanechloride, 0,3 ml/100 g, *i.p.*, Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo, EUA), o coração foi rapidamente removido e colocado em solução de Krebs-Henseleit, previamente oxigenada com 100% de oxigênio e aquecida a  $30^\circ\text{C}$ . O músculo papilar foi dissecado do ventrículo esquerdo, e suas extremidades tendínea e parietal foram presas por anéis de aço inoxidável ao transdutor de força. Posteriormente, o músculo papilar foi suspenso verticalmente na cuba de vidro, contendo a solução de Krebs-Henseleit (mM), composta por: 132 NaCl; 4,69 KCl; 1,5 CaCl<sub>2</sub>; 1,16 MgSO<sub>4</sub>; 1,18 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 5,50 glicose e 20 HEPES, tamponado a pH 7,4.<sup>16</sup> O anel da extremidade inferior do músculo foi conectado ao gancho fixo na cuba de vidro, e o anel superior foi ligado, via um fio de aço inoxidável, ao transdutor de força isométrica (model FT03E, Grass Instrument, Quincy, MA). O transdutor de força estava conectado ao micromanipulador que permitia o ajuste de comprimento do músculo. Paralelamente ao músculo

papilar, estavam dois eletrodos de platina acoplados ao estimulador elétrico, que liberavam estímulos em onda quadrada de 5ms de duração, em frequência de 0,2Hz,<sup>16,17</sup> e voltagem aproximadamente 20% maior que o mínimo necessário para provocar resposta mecânica máxima do músculo. Após 60 minutos em condição isotônica com pré-carga baixa (0,4 g) para estabilização da preparação, o músculo foi carregado para contrair isometricamente por 15 minutos e, em seguida, estirado até atingir o ápice da curva comprimento-tensão desenvolvida ( $L_{\text{máx}}$ : comprimento diastólico do músculo associado com tensão isométrica desenvolvida máxima). Os testes foram realizados em  $L_{\text{máx}}$  e a tensão isométrica foi avaliada pela força normalizada para a área da secção transversa (AST) do músculo ( $\text{g} \cdot \text{mm}^{-2}$ ). A AST do músculo papilar foi calculada pela razão entre a sua massa (mg) e seu comprimento em repouso, verificado em  $L_{\text{máx}}$  (mm), assumindo uniformidade cilíndrica e uma gravidade específica de 1,04.

Os parâmetros de função contrátil analisados foram: tensão desenvolvida (TD;  $\text{g} \cdot \text{mm}^{-2}$ ), tensão de repouso (TR;  $\text{g} \cdot \text{mm}^{-2}$ ), variação temporal da força na contração ( $+dT/dt$ ;  $\text{g} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ), variação temporal da força no relaxamento ( $-dT/dt$ ;  $\text{g} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ), tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida (TPT; ms) e tempo para tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo, como parâmetro temporal de capacidade de relaxamento (TR50%; ms). O comportamento mecânico dos músculos papilares foi avaliado nas seguintes condições: 1) Basal; 2) Relação Comprimento-Tensão (variação do comprimento muscular de 92% a 100% do  $L_{\text{máx}}$ ); 3) Potenciação Pós-Pausa (utilizando 10, 20, 30, 60 e 120 segundos de pausa); e 4) Resposta contrátil ao cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (aumento da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  de 1,5 mM para 2,5 mM na solução nutritiva).

## Análise Estatística

As análises foram realizadas com auxílio do programa Statistica® (Stat Soft, Inc, versão 12.0). Para a análise descritiva dos dados, calcularam-se as medidas de tendência central. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados com distribuição paramétrica foram analisados pela análise de variância (ANOVA) *one-way* ou *two-way*, com teste *post hoc* de Duncan, enquanto os dados não paramétricos foram padronizados com Z-score e posteriormente avaliados pela ANOVA. Nas manobras/condições experimentais de relação comprimento-tensão e potenciação pós-pausa,

foi realizada a regressão linear para comparação entre os *slopes* e a área abaixo da curva, respectivamente. Posteriormente, os valores relativos aos *slopes* e a área abaixo da curva de cada grupo foram analisados pela ANOVA, conforme descrito acima. A significância estatística adotada foi de  $\alpha = 0,05$ .

## Resultados

### Parâmetros Biométricos do Músculo Papilar

Não houve diferença da massa do músculo papilar entre os grupos ( $F_{(3,23)} = 0,16005$ ,  $p > 0,05$ ). Para  $L_{máx}$  houve redução nos grupos PSP96 ( $p = 0,03$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,002$ ) quando comparados ao grupo CTRL, sendo o grupo TRES/PSP96 diferente do grupo TRES ( $p = 0,005$ ), ( $F_{(3,21)} = 6,0487$ ,  $p < 0,01$ ). Quanto à AST, verificou-se aumento nos grupos TRES ( $p = 0,02$ ), PSP96 ( $p = 0,02$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,01$ ) comparado ao grupo CTRL ( $F_{(3,19)} = 3,1706$ ,  $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

### Mecânica Contrátil do Músculo Papilar sob Contração Isométrica (Basal)

Observou-se diminuição da TD no grupo TRES/PSP96 quando comparado ao CTRL ( $F_{(3,23)} = 3,3049$ ;  $p = 0,009$ ), e menor TR no grupo PSP96 quando comparado ao TRES ( $F_{(3,22)} = 3,6623$ ;  $p = 0,01$ ). Em relação à  $+dT/dt$ , os grupos PSP96 ( $p = 0,006$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,001$ ) apresentaram redução quando comparados ao grupo CTRL ( $F_{(3,20)} = 8,0313$ ,  $p < 0,05$ ). Esse comportamento foi semelhante ao encontrado na avaliação da variável  $-dT/dt$ , mas somente para o grupo PSP96 ( $F_{(3,26)} = 2,7244$ ,  $p = 0,01$ ) (Figura 1).

Quanto aos parâmetros temporais, observamos um comportamento similar entre os grupos em relação à

contração cardíaca ( $F_{(3,23)} = 0,00$ ,  $p > 0,05$ ). Já em relação ao parâmetro referente ao TR50%, evidenciamos prolongamento do relaxamento no grupo PSP96, comparado a todos os grupos ( $F_{(3,26)} = 3,9344$ ,  $p < 0,05$ ).

### Mecânica Contrátil do Músculo Papilar na Relação Comprimento-Tensão

Os grupos TRES ( $p = 0,02$ ), PSP96 ( $p = 0,03$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,0001$ ) apresentaram menores *slopes* da variável TD quando comparados ao grupo CTRL, sendo o grupo TRES/PSP96 também estatisticamente inferior aos grupos TRES ( $p = 0,03$ ) e PSP96 ( $p = 0,02$ ), ( $F_{(3,24)} = 7,0880$ ,  $p < 0,01$ ). Já em relação a TR, houve redução no grupo PSP96 em comparação ao grupo TRES ( $p = 0,03$ ), ( $F_{(3,23)} = 2,5483$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 2).

Na avaliação da  $+dT/dt$ , os grupos PSP96 e TRES/PSP96 apresentaram *slopes* inferiores aos grupos CTRL ( $p < 0,01$ ) e TRES ( $p < 0,05$ ), sendo o grupo PSP96 superior ao grupo TRES/PSP96 ( $p = 0,01$ ), ( $F_{(3,21)} = 15,741$ ,  $p < 0,01$ ). Não houve diferenças entre os *slopes* da  $-dT/dt$  dos grupos estudados ( $F_{(3,20)} = 2,4210$ ,  $p > 0,05$ ).

Para o TPT, não houve diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Quanto ao TR50%, o grupo PSP96 apresentou valores superiores desta variável em todas as porcentagens de estiramento avaliada, quando comparado aos demais grupos ( $F_{(3,25)} = 5,1010$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 3).

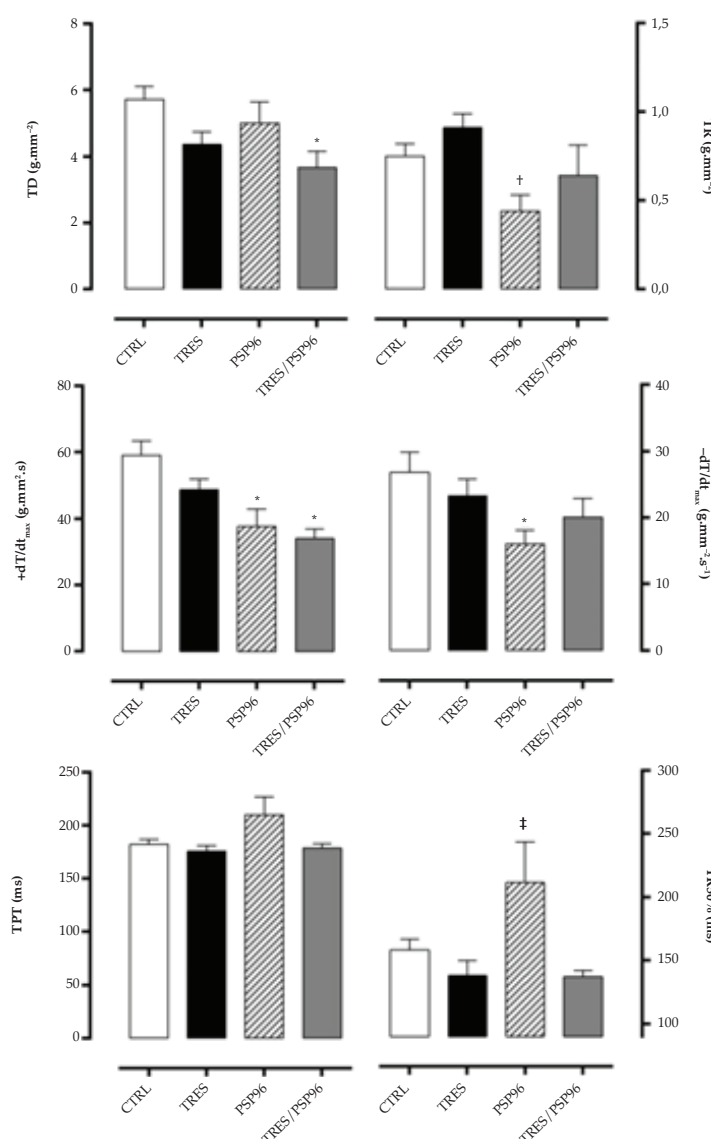
### Mecânica Contrátil do Músculo Papilar na Potenciação Pós-Pausa

Houve redução da TD no grupo TRES/PSP96 quando comparado ao grupo CTRL ( $p = 0,01$ ), ( $F_{(3,22)} = 2,2722$ ,  $p < 0,05$ ). A TR reduziu no grupo PSP96 comparado aos grupos CTRL ( $p = 0,02$ ) e TRES ( $p = 0,03$ ), ( $F_{(3,21)} = 2,9579$ ,  $p < 0,05$ ), comportamento similar ao observado quando avaliado a variável

**Tabela 1 – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre os parâmetros biométricos do músculo papilar**

| Variáveis                     | CTRL        | TRES         | PSP96        | TRES/PSP96    |
|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|
| Massa do músculo papilar (mg) | 5,96 ± 2,02 | 5,98 ± 1,43  | 6,35 ± 0,89  | 5,77 ± 1,64   |
| $L_{máx}$ (mm)                | 5,86 ± 0,84 | 5,71 ± 0,73  | 4,91 ± 0,64* | 4,40 ± 0,60*† |
| AST (mm <sup>2</sup> )        | 1,00 ± 0,27 | 1,30 ± 0,19* | 1,29 ± 0,12* | 1,35 ± 0,21*  |

Dados apresentados em média ± desvio-padrão.  $L_{máx}$ : comprimento máximo do músculo papilar; AST: área de secção transversa. \* diferente do grupo CTRL; † diferente do grupo TRES.



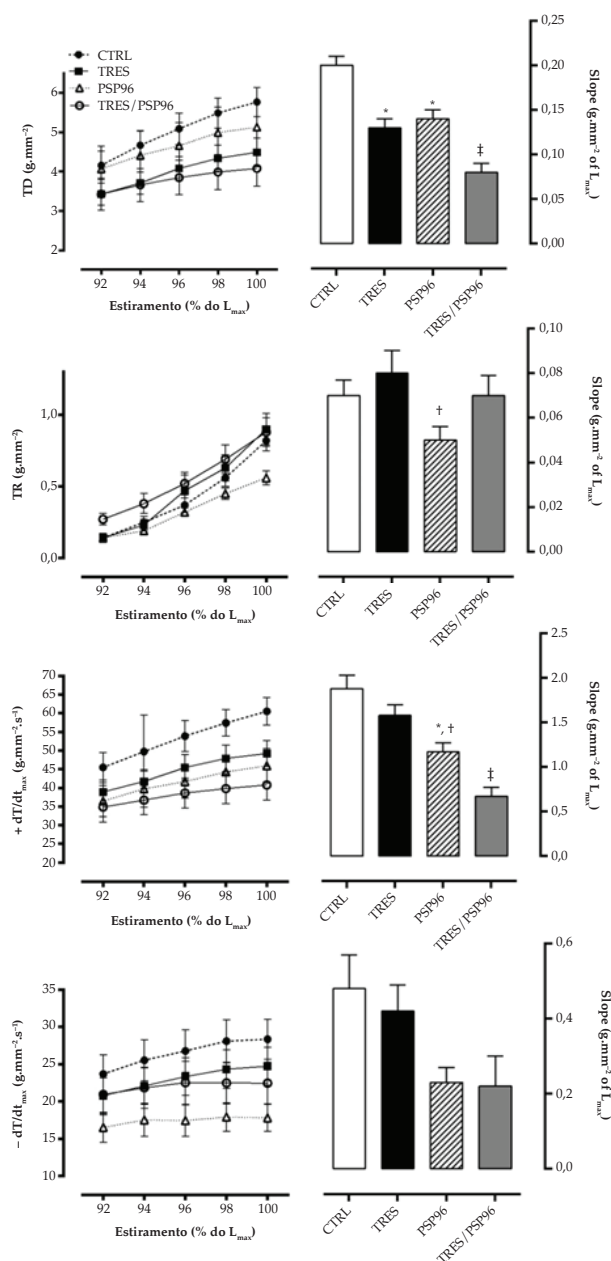
**Figura 1** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre a mecânica contrátil do músculo papilar sob contração isométrica. ANOVA one-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média  $\pm$  erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TD: tensão isométrica desenvolvida máxima; TR: tensão isométrica de repouso; (+dT/dt): variação temporal da força na contração; (-dT/dt): variação temporal da força no relaxamento; TPT: tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida; TR50% - tempo decorrido para a tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo; CTRL: grupo controle; TRES: treinamento resistido; PSP96: privação de sono paradoxal por 96 horas; TRES/PSP96: treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas. \* diferente do grupo CTRL; † diferente do grupo TRES; ‡ diferente de todos os grupos

$-dT/dt$  ( $F_{(3,23)} = 4,3408$ ,  $p < 0,05$ ). A  $+dT/dt$  foi inferior nos grupos PSP96 ( $p = 0,02$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,002$ ) comparado ao grupo CTRL, sendo o grupo TRES/PSP96 diferente do grupo TRES ( $p = 0,01$ ), ( $F_{(3,23)} = 4,6147$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 4).

Não foram observadas diferenças nos parâmetros temporais entre os grupos ( $F_{(12,96)} = 0,7959$ ,  $p > 0,05$ ), exceto o aumento da TR50% no momento 60s em relação a todos os momentos de pausa, 10 ( $p = 0,00004$ ), 20 ( $p = 0,001$ ), 30 ( $p = 0,004$ ) e 120 segundos ( $p = 0,0006$ ), ( $F_{(4,88)} = 3,8313$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo TRES/PSP96 (Figura 5).

### Mecânica Contrátil do Músculo Papilar em Resposta ao Cálcio Extracelular

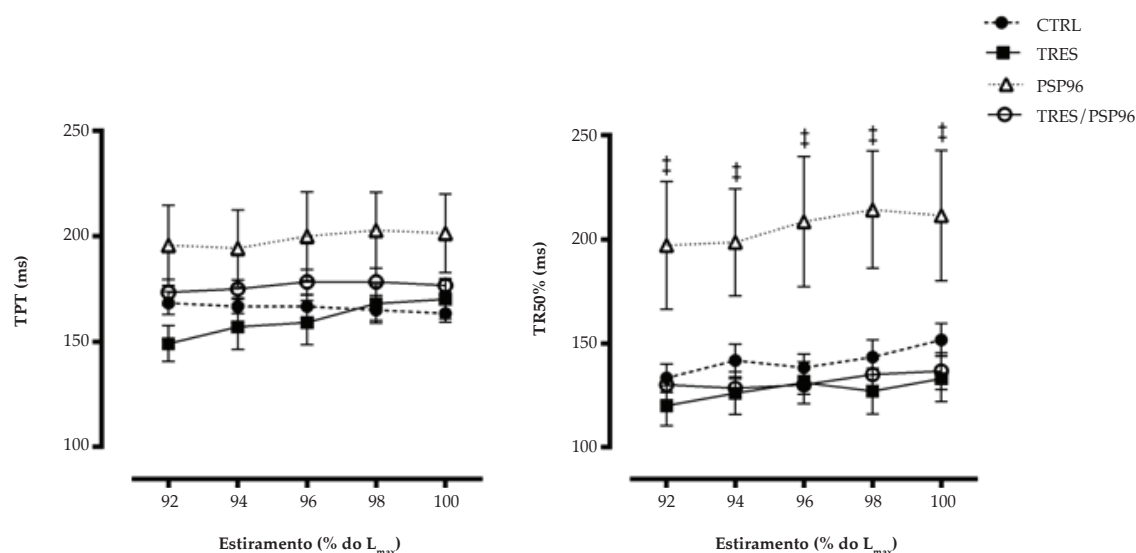
Observou-se aumento da variável TD no grupo TRES ( $F_{(1,18)} = 5,1523$ ,  $p = 0,02$ ), logo, maior resposta à manobra inotrópica despertada pelo cálcio. A TR foi menor à concentração de  $Ca^{2+}$  2,5 mM em comparação à concentração de 1,5 mM ( $F_{(1,18)} = 14,0730$ ,  $p < 0,01$ ) nos grupos CTRL ( $p = 0,001$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,04$ ), e inferior no grupo PSP96 em ambas as concentrações de  $Ca^{2+}$ , 1,5 mM ( $p = 0,009$ ) e 2,5 mM ( $p = 0,02$ ), ( $F_{(3,18)} = 3,2331$ ,  $p < 0,05$ ) em comparação ao grupo CTRL (Figura 6).



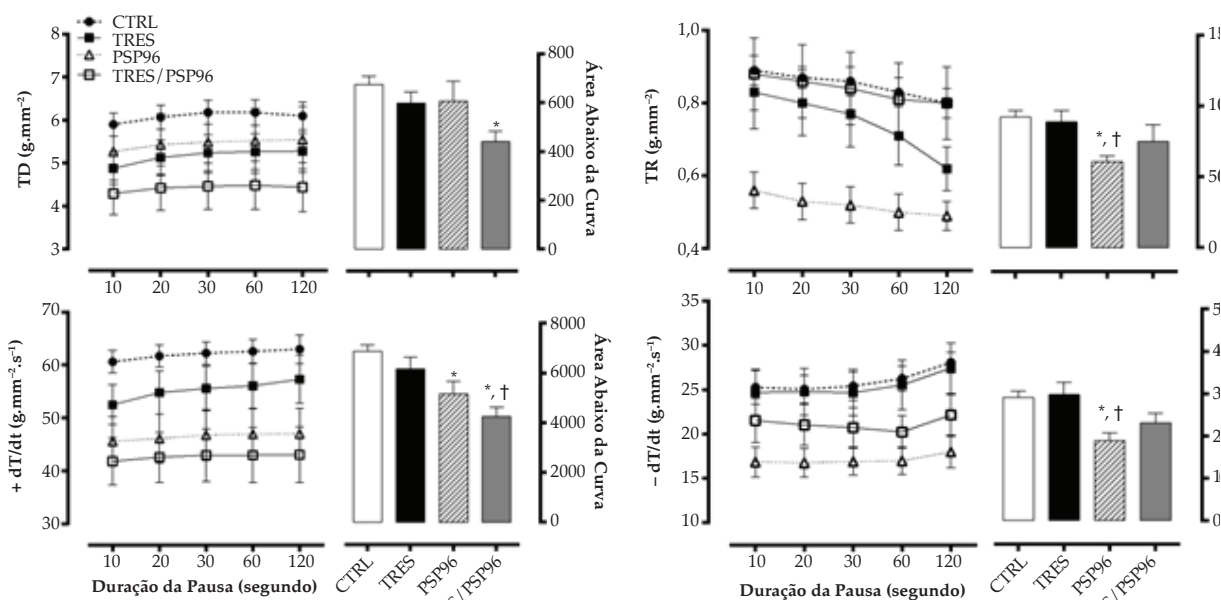
**Figura 2** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre os parâmetros contráteis do músculo papilar na relação comprimento-tensão. ANOVA one-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média  $\pm$  erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TD: tensão desenvolvida; TR: tensão de repouso; (+dT/dt): variação temporal da força na contração; (-dT/dt): variação temporal da força no relaxamento; CTRL: grupo controle; TRES: treinamento resistido; PSP96: privação de sono paradoxal por 96 horas; TRES/PSP96: treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas. \* diferente do grupo CTRL; † diferente do grupo TRES; ‡ diferente de todos os grupos.

Na variável +dT/dt, observou-se que o grupo TRES/PSP96 foi superior no momento  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 mM em relação ao momento  $\text{Ca}^{2+}$  1,5 mM ( $p = 0,03$ ), entretanto, em ambos os momentos,  $\text{Ca}^{2+}$  1,5 mM ( $p = 0,01$ ) e  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 mM ( $p = 0,03$ ) este grupo apresentou valores reduzidos

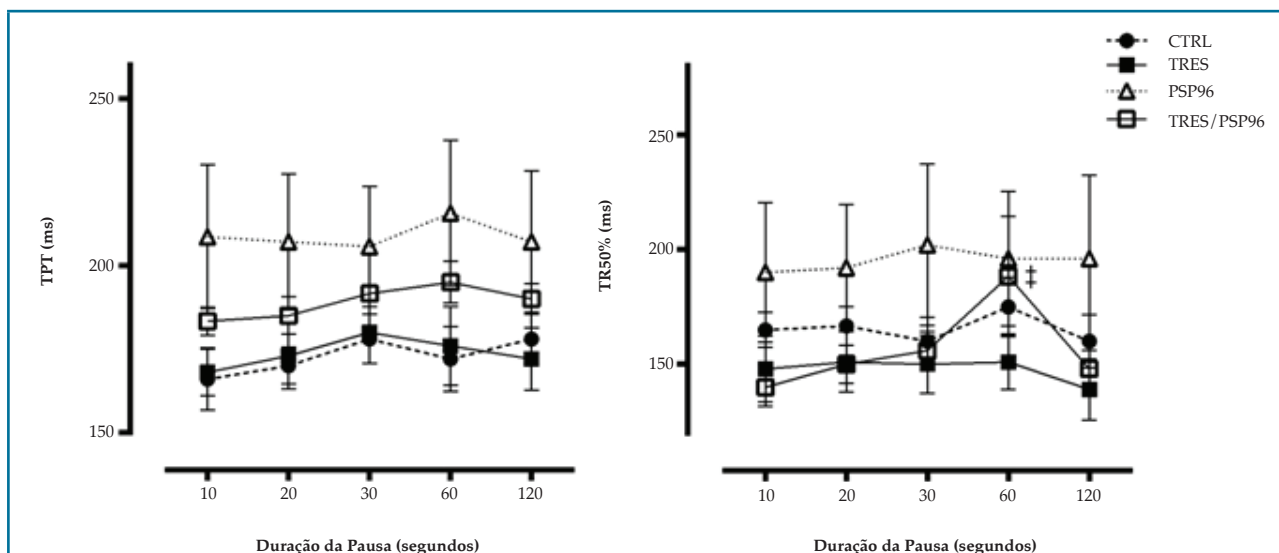
quando comparado ao CTRL ( $F_{(1,18)} = 9,354531$ ,  $p < 0,01$ ). Comportamento semelhante foi observado para a -dT/dt, com redução no grupo PSP96 em ambas as concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$ , quando comparado aos grupos CTRL ( $p = 0,03$ ) e TRES ( $p = 0,02$ ), ( $F_{(3,20)} = 3,6516$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figura 3** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre os parâmetros temporais do músculo papilar na relação comprimento-tensão. ANOVA two-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média  $\pm$  erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TPT: tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida; TR50%: tempo decorrido para a tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo;  $L_{max}$ : comprimento máximo do músculo papilar CTRL: grupo controle; TRES: treinamento resistido; PSP96: privação de sono paradoxal por 96 horas; TRES/PSP96: treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas. ‡ diferente de todos os grupos, em cada porcentagem de estiramento avaliada



**Figura 4** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre os parâmetros contráteis do músculo papilar na potenciação pós-pausa. ANOVA one-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média  $\pm$  erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TD: tensão desenvolvida; TR: tensão de repouso; (+dT/dt): variação temporal da força na contração; (-dT/dt): variação temporal da força no relaxamento; CTRL: grupo controle; TRES: treinamento resistido; PSP96: privação de sono paradoxal por 96 horas; TRES/PSP96: treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas. \* diferente do grupo CTRL; † diferente do grupo TRES.



**Figura 5** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre os parâmetros temporais do músculo papilar na potenciação pós-pausa. ANOVA Two-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média ± erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TPT: tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida; TR50%: tempo decorrido para a tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo; CTRL: grupo controle; TRES: treinamento resistido; PSP96: privação de sono paradoxal por 96 horas; TRES/PSP96: treinamento resistido seguido de privação de sono paradoxal por 96 horas \* diferente do grupo CTRL; † diferente do grupo TRES; ‡ diferente de todos os momentos de pausa, no mesmo grupo

A TPT aumentou à concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 mM no grupo PSP96 quando comparado aos grupos CTRL ( $p = 0,003$ ), TRES ( $p = 0,02$ ) e TRES/PSP96 ( $p = 0,01$ ) ( $F_{(3,19)} = 5,538$ ,  $p < 0,05$ ). Já quando observado a variável TR50%, não se verificaram diferenças entre os grupos estudados ( $F_{(3,19)} = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ).

## Discussão

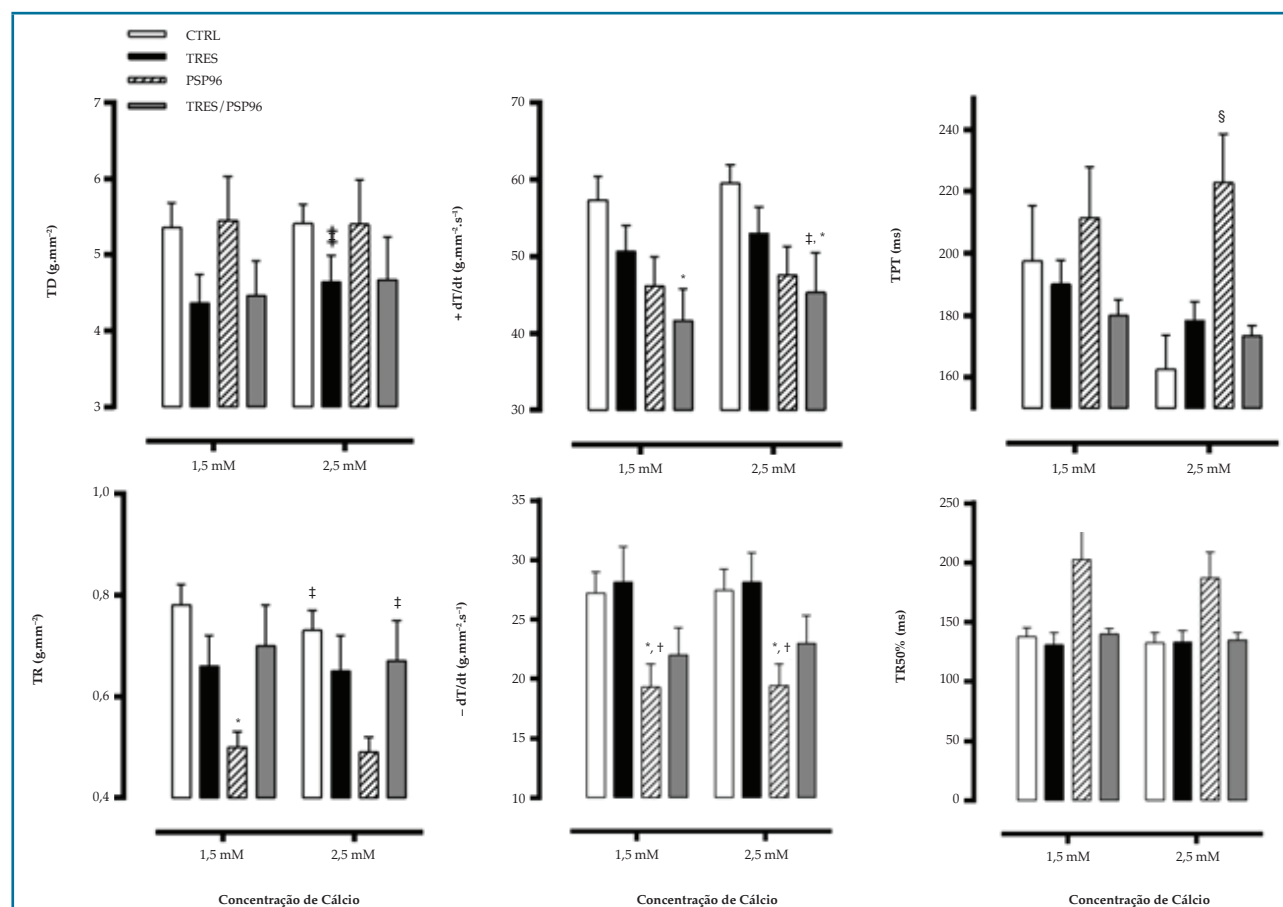
Os resultados demonstram o efeito deletério da PSP sobre a contratilidade miocárdica e a eficácia parcial do treinamento resistido como estratégia para atenuar as alterações observadas. O treinamento resistido e a PSP promovem hipertrofia do miocárdio associado à redução de  $L_{\text{máx}}$  possivelmente pelo aumento do conteúdo de colágeno cardíaco<sup>18</sup> e menor capacidade de estiramento do músculo papilar consequente ao aumento de corticosterona induzido pela PSP.<sup>5,19</sup>

As medidas basais forneceram um indicativo de depressão funcional miocárdica nos grupos submetidos à PSP. Interessantemente, os dados assemelham-se aos encontrados em ratos infartados<sup>20</sup> ou nefrectomizados,<sup>21</sup> nos permitindo destacar o caráter agressivo da PSP sobre os parâmetros contráteis e temporais do músculo papilar em apenas 4 dias.

O parâmetro temporal de relaxamento cardíaco foi aumentado no grupo PSP96, possivelmente pela composição da miosina do músculo cardíaco<sup>22</sup> e pela duração do transiente de cálcio,<sup>23</sup> ambos influenciados pelo desequilíbrio na via do cálcio.<sup>24</sup> No entanto, o treinamento resistido foi capaz de prevenir a lentidão no tempo de relaxamento do músculo papilar, embora não tenha sido eficaz sobre o decréscimo na variável TD.

A redução da TD no grupo TRES/PSP96 pode ser justificada pela alta intensidade do treinamento resistido. Contudo, apesar de promover adaptações benéficas, seu efeito somado à PSP resultou em depressão da função contrátil no músculo papilar. Não houve diferença da TD entre os grupos CTRL e TRES, indicando a manutenção da função contrátil do músculo papilar. Em contrapartida, previamente foi demonstrado que o treinamento resistido com cargas pré-definidas (60-70% de 1RM) é capaz de melhorar a atividade da miosina ATPase e a contratilidade do músculo papilar.<sup>8</sup> Quanto ao treinamento aeróbio, estudos demonstram valores superiores da TD em animais treinados em relação a animais controles.<sup>16,25</sup>

A análise da resposta contrátil dos músculos papilares ao estiramento permitiu avaliar a integridade da relação de Frank-Starling. Todos os grupos, exceto o CTRL, tiveram



**Figura 6** – Efeito do treinamento resistido e da privação de sono paradoxal sobre a mecânica contrátil do músculo papilar em resposta ao aumento da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. ANOVA two-way com post hoc de Duncan Test. Dados apresentados em média  $\pm$  erro-padrão, com resultados significativos para  $p = 0,05$ . TD: tensão desenvolvida; TR: tensão de repouso; (+dT/dt): variação temporal da força na contração; (-dT/dt): variação temporal da força no relaxamento; TPT: tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida; TR50%: tempo decorrido para a tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo. \* diferente do grupo CTRL, na mesma concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ ; † diferente do grupo TRES, na mesma concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ ; ‡ diferente da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  1,5 mM, no mesmo grupo; § diferente de todos os grupos, na mesma concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ .

resposta contrátil deprimida, sugerindo prejuízo ou exaustão no mecanismo de Frank-Starling no miocárdio. Quando avaliada a +dT/dt, observamos um prejuízo somente no grupo PSP96. A resposta contrátil ao estiramento está geralmente relacionada ao aumento do número de cabeças de miosina associadas à actina. O alongamento de um músculo promove diminuição da distância entre os filamentos grossos e finos, facilitando a ligação desses, e consequente ligação do  $\text{Ca}^{2+}$  à troponina. Assim, é plausível afirmar que a distância entre os filamentos é um fator significativo para determinação do comportamento fisiológico do músculo cardíaco.<sup>26,27</sup>

A diminuição da TR corrobora a piora da resposta contrátil observada no grupo PSP96 frente ao mecanismo de Frank-Starling, indicando maior rigidez e comprometimento

da contratilidade e do relaxamento como observado em animais infartados.<sup>20</sup> Quanto menor o valor da TR, maior a capacidade de distensão do músculo papilar, que se associa ao aumento da taxa de colágeno do tipo III sobre o colágeno tipo I.<sup>28</sup> Outra possível hipótese é a inadequada oxigenação muscular.<sup>29-31</sup> Associado a isso, e de maneira similar ao observado nas análises basais, destaca-se o aumento do tempo de relaxamento no grupo PSP96.

Quanto ao grupo TRES, não observamos elevação dos parâmetros contráteis. No entanto, a literatura demonstra que o exercício físico regular tem impacto na relação comprimento-tensão em cardiomiócitos do ventrículo esquerdo, aumentando a força de contração.<sup>29-31</sup> Em contrapartida, foi verificado que a relação comprimento-tensão desenvolvida foi deprimida

em animais submetidos ao treinamento aeróbio, sugerindo que esse tipo de exercício não foi capaz de atenuar esse comportamento.<sup>25</sup>

A potenciação após pausa de estímulos elétricos permite avaliar indiretamente o equilíbrio entre a captação, armazenamento e liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  pelo retículo sarcoplasmático e a extrusão de  $\text{Ca}^{2+}$  da célula através do sarcolema. A pausa de estímulos potencializa a contração seguinte em consequência do acúmulo de  $\text{Ca}^{2+}$  no retículo sarcoplasmático durante a pausa; do aumento na liberação deste íon pelo retículo sarcoplasmático e da reduzida participação do trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  em retirar o  $\text{Ca}^{2+}$  do sarcolema.<sup>32,33</sup> Em ratos infartados, foi verificado a depressão da potenciação pós-pausa do músculo papilar.<sup>20,25</sup> Essas características foram evidenciadas em nosso estudo somente quando avaliada as variações temporais da força na contração ( $+dT/dt$ ) e relaxamento ( $-dT/dt$ ) do grupo PSP96, sugerindo possível disfunção na cinética de  $\text{Ca}^{2+}$  associado ao aumento da atividade do trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

Assim, os dados sugerem que a PSP é capaz de interferir na funcionalidade cardíaca, e que tais alterações não foram atenuadas pelo treinamento resistido de alta intensidade, uma vez que os animais submetidos ao exercício apresentaram uma involução da  $+dT/dt$ . Talvez, protocolos de intensidade moderada ou baixa, ou até mesmo o treinamento aeróbio poderiam ser mais eficazes para a melhora da função contrátil do músculo papilar. Dados experimentais demonstraram uma potenciação pós-pausa aumentada em animais infartados submetidos ao treinamento físico aeróbio, destacando o caráter preventivo desse tipo de treinamento.<sup>25</sup>

Por fim, avaliamos a resposta contrátil do músculo papilar ao aumento da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  na solução nutritiva. Essa manobra tem como objetivo averiguar se há melhora do comportamento contração-relaxamento com o aumento da disponibilidade de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>34</sup> De acordo com nossos resultados, mediante o aumento nas concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$ , houve aumento da TD no grupo TRES e diminuição tanto da TR como da  $-dT/dt$  no grupo PSP96. Já a  $+dT/dt$  melhorou no grupo TRES/PSP96 mediante ao estímulo dado, enquanto a variável temporal de contração cardíaca aumentou no grupo PSP96, sugerindo piora do tempo para ocorrência da sístole.

Esse conjunto de resultados nos permite afirmar que a resposta contrátil e temporal foi prejudicada com a PSP. Independente da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ , o músculo papilar dos animais submetidos à PSP não responderam adequadamente. Essas respostas deprimidas vêm ao encontro ao observado em animais infartados.<sup>35</sup>

## Conclusão

Diante do exposto, conclui-se que o treinamento resistido de alta intensidade foi eficaz na melhoria dos parâmetros temporais, embora não tenham sido observados benefícios para as alterações contráteis. Sugere-se que protocolos de exercícios físicos menos intensos possam ser mais interessantes para a proteção plena do miocárdio, representado pelo músculo papilar.

## Limitações do Estudo

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da privação de sono na contratilidade miocárdica, na ausência de comorbidades associadas, o que em estudos clínicos poderia confundir os resultados. Dessa forma, é preciso cautela para aplicar os resultados encontrados em investigações clínicas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES-Reuni, FAPESP (#2013/00152-5; #2011/15962-7) e ao Laboratório de Fisiologia Cardiovascular da UNIFESP.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mônico-Neto M, Antunes HKM. Obtenção de dados: Giampá SQC, Mônico-Neto M, Souza HS, Portes LA, Serra AJ, Antunes HKM. Análise e interpretação dos dados: Giampá SQC, Mônico-Neto M, Portes LA, Serra AJ, Tucci PJF, Antunes HKM. Análise estatística: Giampá SQC. Obtenção de financiamento: Mello MT, Tufik S, Tucci PJF, Antunes HKM. Redação do manuscrito: Giampá SQC, Mônico-Neto M, Portes LA, Antunes HKM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mônico-Neto M, Souza HS, Mello MT, Tufik S, Portes LA, Serra AJ, Tucci PJF, Antunes HKM.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP (2013/00152-5, 2011/15962-7).

## Referências

- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29(8):1009-14.
- Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):294-302.
- Joo EY, Yoon CW, Koo DL, Kim D, Hong SB. Adverse effects of 24 hours of sleep deprivation on cognition and stress hormones. *J Clin Neurol*. 2012;8(2):146-50.
- Joukar S, Ghorbani-Shahrbabaki S, Hajali V, Sheibani V, Naghsh N. Susceptibility to life-threatening ventricular arrhythmias in an animal model of paradoxical sleep deprivation. *Sleep Med*. 2013;14(12):1277-82.
- Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res*. 2005;14(1):83-90.
- Perry JC, Bergamaschi CT, Campos RR, Andersen ML, Montano N, Casarini DE, et al. Sympathetic and angiotensinergic responses mediated by paradoxical sleep loss in rats. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(3):146-52.
- De P, Roy SG, Kar D, Bandyopadhyay A. Excess of glucocorticoid induces myocardial remodeling and alteration of calcium signaling in cardiomyocytes. *J Endocrinol*. 2011;209(1):105-14.
- de Cassia Cypriano Ervati Pinter R, Padilha AS, de Oliveira EM, Vassallo DV, de Fucio Lizardo JH. Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2008;103(5):605-13.
- Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):836-47.
- Mole PA. Increased contractile potential of papillary muscles from exercise-trained rat hearts. *Am J Physiol*. 1978;234(4):H421-5.
- Monico-Neto M, Antunes HK, Dattilo M, Medeiros A, Souza HS, Lee KS, et al. Resistance exercise: a non-pharmacological strategy to minimize or reverse sleep deprivation-induced muscle atrophy. *Med Hypotheses*. 2013;80(6):701-5.
- Tobaldini E, Cogliati C, Fiorelli EM, Nunziata V, Wu MA, Prado M, et al. One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):664-70.
- Monico-Neto M, Antunes HK, Lee KS, Phillips SM, Giampa SQ, Souza Hde S, et al. Resistance training minimizes catabolic effects induced by sleep deprivation in rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(11):1143-50.
- Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav*. 2000;68(3):309-16.
- Machado RB, Hipolide DC, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain research*. 2004;1004(1-2):45-51.
- Andrews Portes L, Magalhaes Saraiva R, Alberta Dos Santos A, Tucci PJ. Swimming training attenuates remodeling, contractile dysfunction and congestive heart failure in rats with moderate and large myocardial infarctions. *Clin Exper Pharmacol Physiol*. 2009;36(4):394-9.
- Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Effects of protein-calorie restriction on mechanical function of hypertrophied cardiac muscle. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(4):431-40.
- Kamphuis PJ, de Vries WB, Bakker JM, Kavelaars A, van Dijk JE, Schipper ME, et al. Reduced life expectancy in rats after neonatal dexamethasone treatment. *Pediatr Res*. 2007;61(1):72-6.
- Dattilo M, Antunes HK, Medeiros A, Monico-Neto M, Souza Hde S, Lee KS, et al. Paradoxical sleep deprivation induces muscle atrophy. *Muscle Nerve*. 2012;45(3):431-3.
- Bocalini DS, dos Santos L, Antonio EL, Santos AA, Davel AP, Rossoni LV, et al. Myocardial remodeling after large infarcts in rat converts post rest-potential in force decay. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):243-51.
- Luiz Rda S, Silva KA, Rampaso RR, Antonio EL, Montemor J, Bocalini DS, et al. Exercise attenuates renal dysfunction with preservation of myocardial function in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55363.
- Sugiura S, Kobayakawa N, Fujita H, Yamashita H, Momomura S, Chaen S, et al. Comparison of unitary displacements and forces between 2 cardiac myosin isoforms by the optical trap technique: molecular basis for cardiac adaptation. *Circ Res*. 1998;82(10):1029-34.
- Morgan JP, Chesebro JH, Pluth JR, Puga FJ, Schaff HV. Intracellular calcium transients in human working myocardium as detected with aequorin. *J Am Coll Cardiol*. 1984 Feb;3(2 Pt 1):410-8.
- Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Aragon FF, Okoshi MP. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *Am J Med Sci*. 2000;320(4):244-8.
- Veiga EC, Portes LA, Bocalini DS, Antonio EL, Santos AA, Santos MH, et al. Cardiac implications after myocardial infarction in rats previously undergoing physical exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):37-43.
- Endoh M. Force-frequency relationship in intact mammalian ventricular myocardium: physiological and pathophysiological relevance. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1-3):73-86.
- Yagi N, Okuyama H, Toyota H, Araki J, Shimizu J, Iribe G, et al. Sarcomere-length dependence of lattice volume and radial mass transfer of myosin cross-bridges in rat papillary muscle. *Pflugers Arch*. 2004;448(2):153-60.
- Jugdutt BI. Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2003;3(1):1-30.

- 
29. Diffie GM, Nagle DF. Exercise training alters length dependence of contractile properties in rat myocardium. *J App Physiol.* 2003;94(3):1137-44.
  30. Diffie GM, Nagle DF. Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. *J Appl Physiol.* 2003;95(1):35-42.
  31. Natali AJ. Effects of chronic exercise on cardiac myocytes: a review about mechanical adaptations. *Rev Bras Ci e Mov.* 2004;12(1):91-6.
  32. Abreu GR, Vassallo DV, Mill JG. The Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange mechanism as a regulator of post rest contractions in cardiac muscle. *Braz J Med Biol Res.* 1987;20(6):817-20.
  33. Mill JG, Vassallo DV, Leite CM. Mechanisms underlying the genesis of post-rest contractions in cardiac muscle. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(4):399-408.
  34. Wiegner AW, Bing SH. Isometric relaxation of rat myocardium at end-systolic fiber length. *Circ Res.* 1978;43(6):865-9.
  35. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca<sup>2+</sup> sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002;54(1):162-74.

## Relação entre o Escore de Gensini e Mortalidade Intra-Hospitalar em Pacientes com Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

*The Relationship Between Gensini Score and In-Hospital Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*

Erkan Yildirim,<sup>1</sup> Atila Iyisoy,<sup>1</sup> Murat Celik,<sup>1</sup> Uygur Cagdas Yuksel,<sup>1</sup> Cengizhan Acikel,<sup>1</sup> Baris Bugan,<sup>2</sup> Yalcin Gokoglan<sup>1</sup>

Academia Médica Militar Gulhane<sup>1</sup>, Departamento de Cardiologia, Ankara; Hospital Militar Girne<sup>2</sup> – Turquia

### Resumo

**Fundamento:** Até o momento, diversos escores de risco baseados em pacientes foram estabelecidos para a predição de mortalidade em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). O escore de Gensini foi originalmente desenvolvido para quantificar a gravidade de doença arterial coronariana (DAC).

**Objetivos:** Avaliar a associação entre a gravidade de DAC avaliada pelo escore de Gensini e mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICP-P).

**Métodos:** Foram incluídos 539 pacientes com IAMCSST, submetidos à ICP-P dentro das primeiras 12 horas do início dos sintomas. A gravidade da DAC foi expressa como a soma do escore de Gensini para cada lesão. Variáveis demográficas, anamnese e características clínicas dos pacientes, bem como eventos hospitalares significativos, foram obtidos de relatórios médicos.

**Resultados:** Dos 539 pacientes, 416 (77,2%) eram do sexo masculino, e a idade média era  $59,14 \pm 12,68$  anos. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 5,4% (29 pacientes, 16 homens). A taxa de mortalidade foi de 10,5% em pacientes do sexo feminino e 3,8% em pacientes do sexo masculino ( $P = 0,004$ ). Os escores de Gensini médios mostraram-se significativamente diferentes na comparação entre pacientes que sobreviveram ( $54,54 \pm 26,34$ ) e aqueles que foram a óbito ( $80,17 \pm 26,51$ ) ( $P = 0,001$ ). O modelo de análise multivariada de regressão de Cox de risco proporcional revelou que o escore de Gensini ( $P = 0,037$ ), o sexo feminino ( $P = 0,039$ ), níveis séricos de ureia ( $P = 0,041$ ), níveis de ácido úrico ( $P = 0,008$ ) e FEVE ( $P = 0,001$ ) estavam independentemente associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP-P.

**Conclusões:** O escore de Gensini está independentemente associado à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST tratados com ICP-P. Portanto, o escore pode ter um papel importante na estratificação de risco de pacientes com IAMCSST. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):32-41)

**Palavras-chave:** Infarto do Miocárdio, Mortalidade Hospitalar, Interpretação Estatística de Dados, Intervenção Coronária Percutânea.

### Abstract

**Background:** To date, several validated patient-based risk scores have been established to predict mortality and morbidity in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The Gensini score was originally developed to quantify the severity of coronary artery disease (CAD).

**Objectives:** We intend to assess the association between severity of CAD assessed by Gensini score and in-hospital mortality in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention (P-PCI).

**Methods:** A total of 539 patients presenting with acute STEMI, who underwent P-PCI within the first 12 hours from the onset of symptoms, were included. The severity of CAD was expressed as the sum of the Gensini scores for each lesion. Patients' demographic variables, medical histories and clinical features, as well as in hospital major adverse events were obtained from the medical reports.

**Results:** Of these 539 patients, 416 (77.2%) were male and mean age was  $59.14 \pm 12.68$  years. In-hospital mortality rate was 5.4% (29 patients; 16 men). Mortality rate was 10.5% in female patients and 3.8% in males ( $P = 0.004$ ). Mean Gensini scores were significantly different in the comparison between patients who survived ( $54.54 \pm 26.34$ ) and those who died ( $80.17 \pm 26.51$ ) ( $P = 0.001$ ). The multivariable Cox proportional hazards regression analysis model revealed that the Gensini score ( $P = 0.037$ ), female gender ( $P = 0.039$ ), serum urea levels ( $P = 0.041$ ), uric acid levels ( $P = 0.008$ ) and LVEF ( $P = 0.001$ ) were independently associated with in-hospital mortality in patients with STEMI undergoing P-PCI.

**Conclusion:** The Gensini score is independently associated with in-hospital mortality in STEMI patients treated with P-PCI. Therefore, it might play an important role in risk stratification of STEMI patients. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):32-41)

**Keywords:** Myocardial Infarction; Hospital Mortality; Data Interpretation, Statistical; Percutaneous Coronary Intervention.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

**Correspondência:** Erkan Yildirim

Gata Kardiyoloji Ad. CEP: 06010, Etlik, Ankara – Turquia

E-mail: dr\_erkanyildirim@yahoo.com.tr; erkan\_2157@yahoo.com

## Introdução

Embora intervenções coronárias percutâneas primárias (ICP-P) venham recentemente contribuindo com a redução da mortalidade, o infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ainda é uma das principais causas de mortalidade no mundo.<sup>1</sup> Taxas de mortalidade foram relatadas em 7-10% em alguns registros.<sup>2</sup> Atualmente, são usados diversos fatores de risco e sistemas de escores validados na predição de mortalidade em pacientes com IAMCSST. Na era fibrinolítica, o escore TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction* - risco de trombólise no infarto do miocárdio) foi desenvolvido como um escore de risco clínico para prever uma mortalidade de 30 dias em pacientes com IAMCSST.<sup>3</sup> O escore TIMI foi derivado e validado com pacientes elegíveis para tratamento fibrinolítico incluídos em ensaios clínicos; portanto, não é facilmente aplicado em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. Recentemente, o escore GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events* – Registro Global de Eventos Coronários Agudos) foi definido para prever mortalidade de 6 meses em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), mas pacientes em estado crítico, como aqueles que foram a óbito precocemente, podem estar sub-representados.<sup>4</sup> Além desses escores clínicos, alguns sistemas de escore baseados em angiografia, como o de Gensini, o SYNTAX (*synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery* - sinergia entre intervenção coronária percutânea com Taxus e cirurgia cardíaca) e o ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) foram estabelecidos para avaliar a gravidade de lesões e proporcionar informações prognósticas para pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Embora esses sistemas de escore proporcionem uma avaliação quantitativa, as informações detalhadas provenientes de angiografia não são suficientemente utilizadas. Na prática clínica, existe a necessidade de uma estratificação de pacientes com IAMCSST, com o objetivo de identificar aqueles com maior risco e diminuir a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores por meio de medidas preventivas apropriadas.

O sistema de escore de Gensini é um método objetivo para determinar a gravidade da DAC de acordo com achados angiográficos.<sup>5</sup> Foi originalmente desenvolvido para quantificar a gravidade da DAC. Porém, estudos subsequentes demonstraram sua habilidade para identificar pacientes em alto risco de eventos adversos,

tratados com ICP-P.<sup>6</sup> Contudo, ainda sabe-se muito pouco sobre a associação entre a gravidade da DAC avaliada pelo escore de Gensini e mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P.

## Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel preditivo do escore de Gensini na detecção de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST tratados com ICP-P.

## Métodos

Nosso estudo de centro único foi retrospectivo e não-randomizado (pesquisa prospectiva de informações, retrospectivamente). Foram incluídos em nosso estudo 539 pacientes consecutivos com primeiro IAMCSST submetidos a ICP-P dentro das primeiras 12 horas do início dos sintomas, entre 2004 e 2013. Variáveis demográficas, anamnese e características clínicas dos pacientes, bem como eventos adversos maiores intra-hospitalares foram obtidos de relatórios médicos. Já que nosso instituto é um centro terciário, a ICP-P foi a estratégia de reperfusão escolhida para a maioria dos casos de IAMCSST. De forma breve, o diagnóstico de IAMCSST foi feito pelo critério de sintomas clássicos de isquemia coronária (dores no peito > 30 minutos), detecção de > 1 mm de supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos duas derivações contínuas e elevação de biomarcadores cardíacos, e definido pelas diretrizes da *American College of Cardiology* e da *European Society of Cardiology*.<sup>7</sup> Todos os pacientes com IAMCSST foram admitidos e monitorados na unidade coronariana intensiva e o tempo de internação foi definido como o primeiro período de hospitalização de pacientes com IAMCSST. Critérios de exclusão incluíram CRM (cirurgia de revascularização miocárdica) ou ICP prévia, história prévia de IAMCSST, reperfusão com droga trombolítica, malignidade conhecida e doença hepática grave, dados insuficientes de registros clínicos e angiográficos.

A gravidade da DAC foi calculada pelo escore de Gensini, em que o cálculo é baseado na avaliação do número de segmentos estenóticos e seus respectivos graus de estreitamento luminal e localização na árvore coronária.<sup>5</sup> A gravidade da doença foi expressa como a soma dos escores para cada lesão. Dois investigadores, cegos aos dados dos pacientes, analisaram os resultados da angiografia coronária. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (2013-157).

## Análise estatística

Os dados foram processados pelo SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Todos os dados estão expressos em números e porcentagens, e variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados contínuos com distribuição normal estão apresentados como média e desvio padrão e comparados pelo teste t não pareado, e dados não normalmente distribuídos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil e comparados pelo teste U de Mann-Whitney. Dados categóricos estão apresentados como contagens e porcentagens e comparados com o teste do qui-quadrado. A análise de regressão logística foi feita para identificar preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar. Para a análise multivariada, foi feita uma regressão logística passo a passo (forward stepwise) usando-se as variáveis que se mostraram significativas na análise univariada, juntamente com fatores de risco. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

A população do estudo foi composta por 539 pacientes com primeiro IAMCSST submetidos a ICP-P. Dos 539, 416 (77,2%) eram do sexo masculino e 123 (22,8%) do sexo feminino. A idade média da população do estudo era de  $59,14 \pm 12,68$  anos. As características base estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 5,4% (29 pacientes, 16 homens). Vinte e nove pacientes (5,3%) foram a óbito durante o período de internação. As causas do óbito para esses 29 pacientes foram: arritmias cardíacas malignas como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular em 8 pacientes (27,5%), choque cardiogênico em 8 pacientes (27,5%), edema pulmonar agudo em 4 pacientes (13,7%), insuficiência cardíaca direita em 3 pacientes (10,3%), complicações hemorrágicas em 2 pacientes (6,8%), choque séptico em 1 paciente (3%), regurgitação mitral aguda em 1 paciente (3%), ruptura do septo ventricular em 1 paciente (3%) e ruptura da parede livre ventricular em 1 paciente (3%). A taxa de mortalidade foi de 10,5% em pacientes do sexo feminino e 3,8% em pacientes do sexo masculino ( $P = 0,004$ ). Dos 539 pacientes submetidos à ICP-P, 454 (84%) foram tratados com êxito com BMS (stent não revestido). Dos outros 85 pacientes, 18 (4%) foram tratados com DES (stents eluidores de drogas), 26 (5%)

com angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA); em 18 (3%) dos pacientes o procedimento falhou e 23 (5%) pacientes foram submetidos à CRM. A mortalidade intra-hospitalar não diferiu entre os grupos tratados com tratamentos diferentes durante a ICP-P ( $P > 0,05$ ).

Na análise estatística inicial, vimos que algumas variáveis diferiram significativamente entre pacientes que sobreviveram e aqueles que foram a óbito. O sexo feminino, história de hipertensão, doença renal crônica, idade, níveis de glicose sanguínea na internação, ureia, creatinina e ácido úrico, frequência cardíaca, contagem de leucócitos, hemoglobina, plaquetas e neutrófilos e FEVE mostraram-se significativamente, do ponto de vista estatístico, diferentes entre os dois grupos ( $P < 0,05$  para todos). Os dados angiográficos estão demonstrados na Tabela 3. Os escores médios de Gensini foram significativamente diferentes na comparação entre os pacientes que sobreviveram ( $54,54 \pm 26,34$ ) e aqueles que foram a óbito ( $80,17 \pm 26,51$ ) ( $P = 0,001$ ) (Figura 1). O vaso relacionado ao infarto foi a artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE) em 224 pacientes (41,5%), a artéria coronária circunflexa (CX) em 104 pacientes (19,2%) e a artéria coronária direita (ACD) em 196 pacientes (36,3%). A mortalidade intra-hospitalar não diferiu entre os grupos de diferentes vasos relacionados ao infarto ( $P > 0,05$ ).

Foi aplicada uma análise de regressão logística para identificar fatores de risco independentes para mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. Os resultados da análise de regressão logística univariável estão demonstrados na Tabela 4. Para a análise multivariada, foi feita uma regressão logística passo a passo (forward stepwise), utilizando-se as variáveis que mostraram-se significativas na análise univariável, juntamente com os fatores de risco. O modelo de análise multivariada de regressão de Cox de risco proporcional revelou que o escore de Gensini ( $P = 0,037$ ), sexo feminino ( $P = 0,039$ ), níveis de ureia ( $P = 0,041$ ), níveis de ácido úrico ( $P = 0,008$ ) e FEVE ( $P = 0,001$ ) mostraram-se independentemente associados à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P (Tabela 5).

O estudo, independentemente, examinou 25 angiogramas selecionados aleatoriamente, estimou visualmente escores das lesões e calculou os escores de Gensini. O coeficiente da correlação intra- e inter-observador foi de 0,96 e 0,95 para o escore de Gensini, indicando boa reprodutibilidade e confiabilidade.

**Tabela1 – Características clínicas e demográficas base dos grupos**

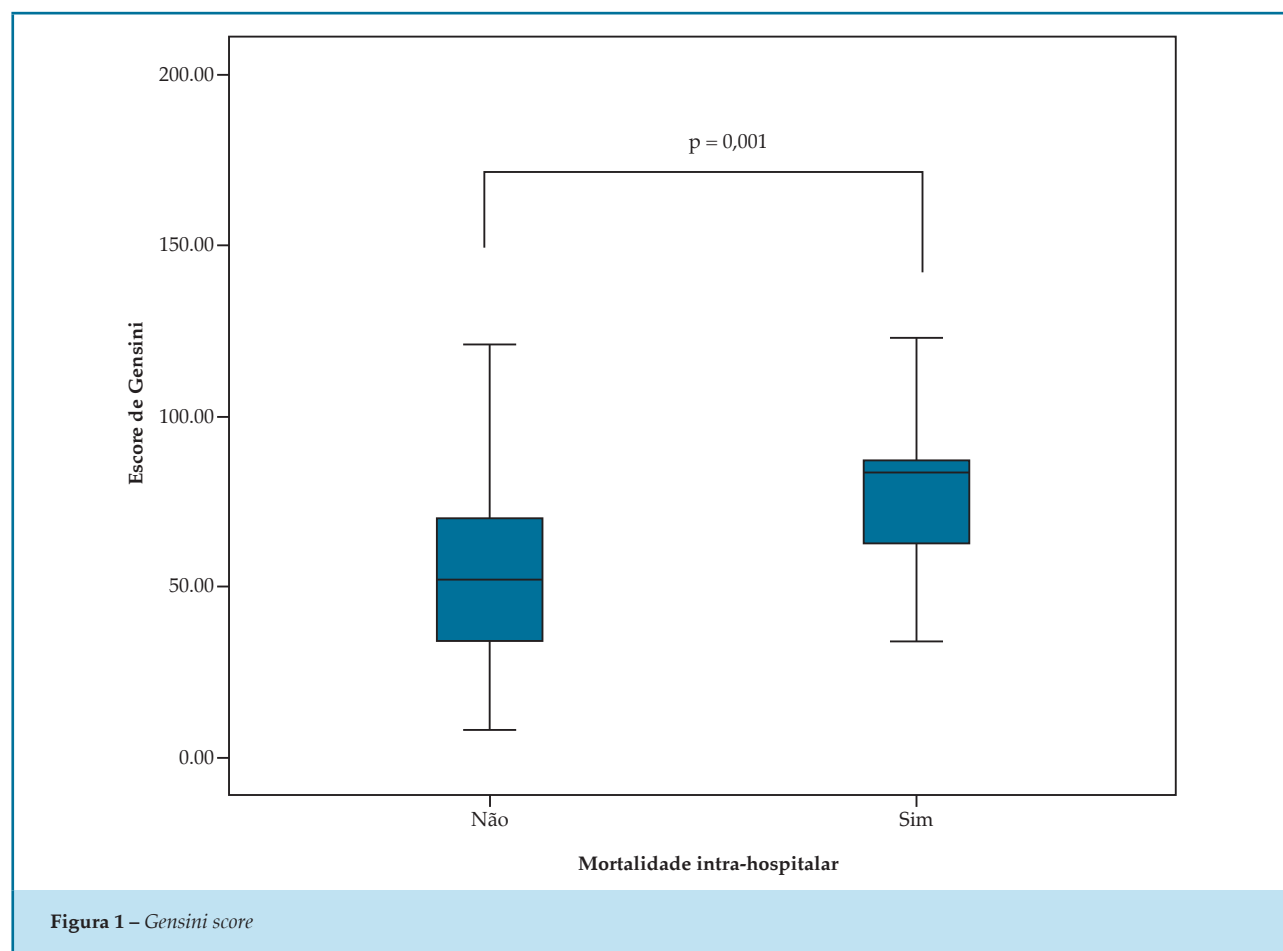
|                                                        | Sobrevivência (n = 510) | Óbito (n = 29) | Valor de p |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|------------|
| Idade (anos)                                           | 58,58 ± 12,52           | 68,96 ± 11,52  | 0,001*     |
| Gênero (masc.), n (%)                                  | 400 (%78,4)             | 16 (%55,2)     | 0,004      |
| Tabagismo, n (%)                                       | 233 (%45,7)             | 13 (%44,8)     | 0,928      |
| Frequência cardíaca (bat / minuto)                     | 79,90 ± 16,99           | 86,51 ± 24,64  | 0,004      |
| Pressão arterial sistólica, (mmHg)                     | 132,23 ± 24,96          | 116,96 ± 24,67 | 0,756      |
| Pressão arterial diastólica, (mmHg)                    | 77,73 ± 14,60           | 69,29 ± 17,43  | 0,119      |
| Diabetes mellitus n (%)                                | 116 (%22,7)             | 10 (%34,5)     | 0,146      |
| Hipertensão, n (%)                                     | 218 (%42,8)             | 19 (%65,5)     | 0,017      |
| Hiperlipidemia, n (%)                                  | 96 (%18,8)              | 5 (%17,29)     | 0,832      |
| Doença renal crônica, n (%)                            | 18 (%3,5)               | 10 (%34,5)     | 0,001      |
| Doença arterial coronariana, n (%)                     | 84 (%%16,5)             | 6 (%20,7)      | 0,553      |
| Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, (%)           | 50,98 ± 8,50            | 34,72 ± 5,66   | 0,028      |
| Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, (mm) | 48,52 ± 5,58            | 29,38 ± 4,17   | 0,436*     |

\*Dados sem distribuição normal comparados pelo teste U de Mann-Whitney.

**Tabela 2 – Achados laboratoriais dos grupos**

|                                            | Sobrevivência (n = 510) | Óbito (n = 29)       | Valor de p |
|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| Glicose (mg / dL)                          | 149,37 ± 68,17          | 199,42 ± 103,91      | 0,048*     |
| Ureia (mg / dL)                            | 38,09 ± 17,82           | 59,03 ± 35,34        | 0,001*     |
| Creatinina (mg / dL)                       | 1,05 ± 0,49             | 1,41 ± 0,66          | 0,001*     |
| Ácido úrico (mg / dL)                      | 5,52 ± 2,01             | 7,59 ± 2,97          | 0,002*     |
| Lipoproteína de alta densidade, (mg / dL)  | 42,13 ± 23,01           | 40,00 ± 7,82         | 0,670      |
| Lipoproteína de baixa densidade, (mg / dL) | 113,74 ± 36,70          | 112,95 ± 46,49       | 0,881*     |
| Triglicérides (mg / dL)                    | 140,06 ± 100,43         | 128,20 ± 76,43       | 0,569*     |
| Albumina (g / dL)                          | 3,40 ± 0,54             | 3,15 ± 0,57          | 0,085*     |
| Leucócitos (n / $\mu$ L)                   | 11,695,39 ± 4,031,71    | 14,646,42 ± 7,062,39 | 0,017*     |
| Hemoglobina (g / dL)                       | 13,77 ± 1,97            | 12,55 ± 2,07         | 0,006*     |
| Hematócritos (%)                           | 41,19 ± 5,18            | 37,68 ± 5,60         | 0,202      |
| Plaquetas ( $\times 10^3$ / $\mu$ L)       | 248,37 ± 70,35          | 253,25 ± 100,67      | 0,010      |
| Neutrófilos (n / $\mu$ L)                  | 7,953,01 ± 3,384,94     | 10,045,93 ± 6,286,28 | 0,032*     |
| Linfócitos (n / $\mu$ L)                   | 2531,72 ± 2362,84       | 2407,87 ± 2173,31    | 0,279*     |

\*Dados sem distribuição normal comparados pelo teste U de Mann-Whitney.



| Tabela 3 – Dados angiográficos    |                         |                |            |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------|------------|
|                                   | Sobrevivência (n = 510) | Óbito (n = 29) | Valor de p |
| Envolvimento da artéria coronária |                         |                |            |
| DAE, n (%)                        | 210 (41,1)              | 14 (48,2)      | 0,148      |
| CX, n (%)                         | 104 (20,3)              | 5 (17,2)       |            |
| ACD, n (%)                        | 196 (38,4)              | 10 (34,4)      |            |
| Escore de Gensini                 | 54,54 ± 26,34           | 80,17 ± 26,51  | 0,001      |

DAE: artéria coronária descendente anterior esquerda; CX: artéria coronária circunflexa; ACD: artéria coronária direita

## Discussão

O principal achado deste estudo foi que o escore de Gensini está independentemente associado à mortalidade intra-hospitalar em pacientes com

IAMCSST submetidos à ICP-P. Porém, o sexo feminino, níveis mais altos de ureia e ácido úrico séricos e FEVE mais baixa também mostraram-se associados à mortalidade intra-hospitalar neste grupo de pacientes.

**Tabela 4 – Resultados da análise de regressão logística univariável**

| Variável                                   | OR    | Valor de p |
|--------------------------------------------|-------|------------|
| Sexo feminino                              | 2,955 | 0,005      |
| Escore de Gensini                          | 1,029 | 0,001      |
| Ureia                                      | 1,026 | 0,001      |
| Ácido úrico                                | 1,363 | 0,001      |
| FEVE                                       | 0,797 | 0,001      |
| Histórico de hipertensão                   | 1,007 | 0,020      |
| Histórico de doença renal crônica          | 14,36 | 0,001      |
| Idade                                      | 1,076 | 0,001      |
| Glicose sanguínea no momento da internação | 1,007 | 0,001      |
| Creatinina                                 | 1,811 | 0,001      |
| Ácido úrico                                | 1,363 | 0,001      |
| Frequência cardíaca                        | 1,022 | 0,048      |
| Pressão arterial sistólica                 | 0,974 | 0,002      |
| Pressão arterial diastólica                | 0,962 | 0,004      |
| Contagem de leucócitos                     | 1,000 | 0,004      |
| Contagem de neutrófilos                    | 1,156 | 0,001      |
| Hemoglobina                                | 0,733 | 0,002      |
| Hematócritos                               | 0,879 | 0,001      |
| Albumina                                   | 0,424 | 0,044      |

**Tabela 5 – Efeitos de diversas variáveis sobre mortalidade intra-hospitalar pela análise de regressão multivariável**

| Variável             | OR ajustado | 95% IC     | Valor de p |
|----------------------|-------------|------------|------------|
| <b>Sexo feminino</b> | 7,780       | 1,10-54,66 | 0,039      |
| Escore de Gensini    | 1,033       | 1,00-1,06  | 0,037      |
| Ureia                | 1,030       | 1,00-1,06  | 0,041      |
| Ácido úrico          | 1,544       | 1,11-2,13  | 0,008      |
| FEVE                 | 0,761       | 0,65-0,88  | 0,001      |

*\*Registrando gênero, idade, histórico de hipertensão, doença renal crônica, glicose sanguínea no momento da internação, ureia, creatinina, ácido úrico, frequência cardíaca, PAS, PAD, contagem de leucócitos, neutrófilos, hemoglobina, hematócritos, albumina, FEVE e escore de Gensini.*

O IAMCSST é a parte mais importante de SCA. Consistentemente com nossos dados, taxas de mortalidade intra-hospitalar variaram entre 6% e 14%.<sup>8</sup> Sabe-se que muitos fatores, como IM prévio, tempo porta-balão, presença de diabetes, anemia, insuficiência renal crônica e fração de ejeção no momento da internação são preditores de mortalidade nessa era.<sup>9</sup> Até hoje, diversos escores de risco validados baseados em pacientes, como TIMI, GRACE, ZWOLLE, CADILLAC e PAMI foram estabelecidos para prever mortalidade em pacientes com IAMCSST.<sup>10-13</sup> A maioria desses escores foram baseados em parâmetros clínicos como idade, gênero, classe de Killip, níveis séricos de creatinina e grau de alteração do segmento ST. Este não é um fato surpreendente, já que esses escores foram desenvolvidos antes do uso difundido de ICP-P para IAMCSST. Os escores TIMI e GRACE são ferramentas valiosas para a estratificação de risco inicial de pacientes com IAMCSST. O escore TIMI é amplamente aceito devido à sua facilidade de uso. Apesar de ter boa potência preditiva, o escore GRACE é limitado em seu uso à beira do leito, pois requer gráficos e software computadorizados especializados. Esses escores não foram especificamente otimizados para pacientes com IAMCSST submetidos à ICP-P. Na era do ICP-P, alguns sistemas de escore como o CADILLAC (*Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications*),<sup>12</sup> Stent-PAMI (*Stent-Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*)<sup>10</sup> e o MCRS (*The Mayo Clinic Risk Score*)<sup>14</sup> incluíram variáveis angiográficas no algoritmo do escore. O escore de risco CADILLAC conseguiu prever com precisão mortalidade de 30 dias e 1 ano após ICP-P em pacientes com IAMCSST. Baptista et al.<sup>15</sup> aplicaram o escore de risco PAMI a uma pequena população de pacientes com IAMCSST e revelaram que este método conseguiu prever mortalidade intra-hospitalar de 30 e 60 dias. O escore MCRS também é um modelo de risco validade para a estratificação de risco pré-procedimento e tem mostrado boa capacidade na predição de mortalidade intra-hospitalar.<sup>11</sup> Além desses escores, estabelecidos de uma combinação de variáveis clínicas e angiográficas, alguns sistemas de escore baseados apenas em dados angiográficos, como o SYNTAX, estão associados a monitoramentos a curto e longo prazo em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P.<sup>16-18</sup>

O objetivo de sistemas de escore coronário é quantificar a gravidade de estenose coronária. Diferentes artérias coronárias transportam diferentes volumes de sangue para o coração, e os escores coronários levam isso em consideração. O grau de estenose também foi

considerado nesses sistemas de escore. De modo geral, a habilidade individual desses escores baseados em dados angiográficos de prever a mortalidade é incerta, e uma importante limitação é que esses escores são muito limitados a pacientes eletivos.<sup>19</sup> Embora o escore SYNTAX seja frequentemente usado para prever mortalidade em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP-P, a porcentagem do diâmetro da estenose não é considerado no escore, e é feita uma distinção somente entre doenças oclusivas (100%) e não oclusivas (50-99% de estenose). Além disso, a estenose é considerada grave quando causa  $\geq 50\%$  de redução no diâmetro luminal na avaliação visual nos vasos  $\geq 1,5$  mm. Contudo, no escore de Gensini, lesões que causam  $< 50\%$  de redução no diâmetro luminal em vasos  $< 1,5$  mm de diâmetro são consideradas no algoritmo do escore. O escore de Gensini foi originalmente desenvolvido para quantificar a gravidade da DAC, e é amplamente usado em ensaios clínicos para avaliar a extensão e a gravidade da DAC. Todavia, estudos subsequentes demonstraram sua habilidade de identificar pacientes tratados com ICP que correm alto risco de eventos adversos. Porém, pouco se sabe sobre a correlação entre o escore de Gensini e mortalidade a curto prazo em pacientes com IAMCSST.<sup>20-23</sup> Há poucos estudos publicados recentemente que avaliaram o escore de Gensini no contexto de ICP-P. Um relato recente demonstrou que o escore de Gensini está associado a eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) durante a internação e 6 meses após ICP em pacientes com IAMCSST.<sup>24</sup> Portanto, os autores concluíram que o escore poderia ser usado para prever ECAM a curto prazo em pacientes com IAMCSST no período pós ICP. Acet et al.<sup>25</sup> viram que o índice do escore TIMI está significativamente associado ao escore de Gensini na predição da extensão e gravidade da DAC em pacientes com IAMCSST.

Este estudo representa a análise da relação entre o escore de Gensini e mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. O presente estudo demonstrou que pacientes com IAMCSST que apresentam escores de Gensini mais altos, independentemente de outras variáveis clínicas, corre maior risco de mortalidade intra-hospitalar. De acordo com nosso estudo, um aumento de 1 ponto no escore de Gensini está relacionado a um aumento de 3% no risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. São diversos os fatores responsáveis por esse achado: O escore de Gensini se concentra na artéria coronária principal esquerda (LMCA), DAE proximal e segmento médio da

DAE, às quais foram atribuídos fatores de ponderação relativamente maiores. A oclusão dessas artérias coronárias causa grandes áreas de infarto que podem estar relacionadas a taxas mais altas de mortalidade. Uma das limitações da aplicação do escore de Gensini na estratificação de risco é a ausência de qualquer variável clínica. Esta deficiência pode ser resolvida por meio de sua combinação com modelos de risco baseados em fatores clínicos. Em nosso estudo, também vimos que o sexo feminino, níveis mais altos de ureia e ácido úrico e FEVE mais baixa mostraram-se associados à mortalidade intra-hospitalar de pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. Esses achados foram consistentes com estudos prévios da literatura.<sup>20-23</sup> Na análise de regressão univariada, diferentemente de outras variáveis, a hemoglobina, hematócrito, albumina e FEVE demonstraram-se negativamente correlacionados à mortalidade intra-hospitalar, o que significa que valores mais baixos dessas variáveis estavam associados a uma maior mortalidade. Contudo, essa associação deixou de ser significativa após a análise multivariada, com exceção da FEVE. A taxa de mortalidade foi de 10,5% (13/123) em mulheres e 3,8% (16/416) em homens. A taxa mais alta de mortalidade intra-hospitalar de pacientes do sexo feminino é geralmente atribuída a internações tardias, maior número de comorbidades, idade mais avançada e mais complicações hemorrágicas após intervenções.<sup>26-28</sup> Nosso estudo destaca a importância de ajuste de mortalidade a essas variáveis. Não foi encontrada diferença na presença de diabetes, embora outros estudos tenham relatado que isso tende a ser mais comum.

O resultado de nosso estudo apresenta um aperfeiçoamento de fatores de risco convencionais existentes e sistemas de escore para pacientes com IAMCSST. Um dos pontos fortes do estudo é que todos os pacientes internados com diagnóstico de IAMCSST foram incluídos, ao contrário de relatos de alguns registros em que apenas os dados de alguns pacientes selecionados foram analisados. Melhorar a predição de mortalidade é um grande desafio, e selecionar o tratamento adequado é difícil, mas acreditamos que a combinação de fatores de risco estabelecidos como o TIMI e GRACE com avaliações de escores angiográficos proporciona a melhor quantidade de informações para a predição de mortalidade

intra-hospitalar em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. Fatores de risco disponíveis como hipertensão, tabagismo, diabetes, LDL, histórico familiar de IM e variáveis clínicas como idade, sexo, tempo porta-balão e biomarcadores também devem ser considerados para o aperfeiçoamento da predição de mortalidade.

### Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações importantes. Primeiramente, trata-se de um estudo retrospectivo de centro único. Os resultados desse estudo não podem ser extrapolados a todos os pacientes, como aqueles que apresentam outros tipos de SCA ou aqueles que não foram tratados com ICP. O tamanho relativamente pequeno da amostra indica a necessidade de validação dos achados com uma coorte de pacientes maior. O tempo porta-balão e início do infarto são parâmetros importante que também podem estar associados à mortalidade intra-hospitalar. Porém, devido ao design retrospectivo e número insuficiente de relatórios médicos, uma quantidade considerável de dados de pacientes sobre o início do infarto ou tempo porta-balão estava faltando ou não se mostrou confiável. Dessa forma, esses parâmetros não puderam ser estudados. Na prática clínica, escores angiográficos são calculados por avaliação visual das lesões (em vez de via determinação do laboratório), o que provavelmente leva a uma maior variabilidade interobservador. Além disso, o escore de Gensini não foi comparado a outros sistemas de escore angiográficos como o SYNTAX, frequentemente usado para prever mortalidade em pacientes com IAMCSST submetidos à ICP-P. Estudos randomizados prospectivos multicêntricos com amostras maiores serão necessários para confirmar mais efetivamente nossa hipótese.

### Conclusões

Está claro que há uma necessidade clínica de um sistema de escore preciso para identificar pacientes com maior risco de mortalidade intra-hospitalar que requerem mais cuidados intensivos. O escore de Gensini pode ter um papel valioso na estratificação de risco de pacientes com IAMCSST submetidos a ICP-P. Contudo, o escore de Gensini deve ser aperfeiçoado por meio de uma combinação que inclua variáveis clínicas, procedurais e laboratoriais.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Yildirim E, Iyisoy A, Yuksel UC. Obtenção de dados: Yildirim E, Celik M, Yuksel UC, Bugan B, Gokoglan Y. Análise e interpretação dos dados: Yildirim E, Iyisoy A, Celik M, Yuksel UC, Bugan B, Gokoglan Y. Análise estatística: Yildirim E, Celik M, Acikel C. Redação do manuscrito: Celik M, Bugan B. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yildirim E, Iyisoy A, Yuksel UC, Acikel C, Gokoglan Y. Supervisão: Iyisoy A.

## Referências

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
2. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000;85(1):13-8.
3. 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.
4. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
5. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
6. Huang G, Zhao JL, Du H, Lan XB, Yin YH. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2010;74(3):490-5.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. Erratum in: *Circulation*. 2013;128(25):e481.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
9. Oduncu V, Erkol A, Turan B, Akgün T, Karabay CY, Tanboğa IH, et al. Predictors and long-term prognostic significance of angiographically visible distal embolization during primary percutaneous coronary intervention. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(6):486-94.
10. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol*. 2004;93(5):629-32.
11. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambink JH, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109(22):2737-43.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Erkan Yildirim pela Gülhane Military Medical Academy.

- 
24. Qin W, Yang Y, Li X, Men L, Guo J, Liu F, et al. [Value of mean platelet volume and Gensini score on predicting short-term outcome in acute ST segment elevation myocardial infarction patient post emergency percutaneous coronary intervention]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2015;43(1):22-5.
  25. Acet H, Ertas F, Bilik MZ, Aydın M, Yüksel M, Polat N, et al. The relationship of TIMI risk index with SYNTAX and Gensini risk scores in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(5):257-66.
  26. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al; Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(25):2803-10.
  27. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation*. 2007;115(7):833-9.
  28. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al; CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *EuroIntervention*. 2011;6(9):1073-9.

## Prevalência de Hipertensão em Crianças de Escolas Públicas

### *Prevalence of Hypertension in Children from Public Schools*

Camila Brandão de Souza<sup>1</sup>, Cláudia de Souza Dourado<sup>2</sup>, José Geraldo Mill<sup>2</sup>, Luciane Bresciane Salaroli<sup>2</sup>, Maria del Carmen Bisi Molina<sup>2</sup>

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)<sup>2</sup>, Vitória, ES – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** Há uma discrepância entre protocolos utilizados para o diagnóstico da hipertensão infantil, sendo o mais indicado a aferição da pressão arterial em pelo menos três momentos distintos.

**Objetivo:** Identificar a prevalência de hipertensão arterial em crianças, e realizar associação com a variável estado nutricional.

**Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal, que incluiu todas as crianças de 7 a 10 anos matriculadas nas escolas públicas e que apresentaram autorização dos responsáveis, totalizando 722 crianças. Na primeira avaliação, a família da criança respondeu a um questionário, e a criança foi submetida às análises antropométrica e hemodinâmica. A pressão arterial foi aferida três vezes em três momentos distintos. Crianças que apresentaram pressão arterial elevada no primeiro momento foram reavaliadas em um segundo momento; aquelas que permaneceram com pressão arterial elevada foram reavaliadas em um terceiro momento.

**Resultados:** A prevalência de pressão arterial elevada no primeiro momento foi de 8,1%, no segundo foi de 3,2% e no terceiro de 2,1%. O estado nutricional esteve associado de forma significativa ao aumento das médias das pressões arteriais sistólica e diastólica, sendo maiores nas crianças com sobrepeso e obesidade. As crianças classificadas como obesas, em todos os momentos, foram as que apresentaram maior prevalência de pressão arterial elevada.

**Conclusão:** Com aferições da pressão arterial de crianças em diferentes momentos foi possível a redução dos casos falsos-positivos para hipertensão arterial. O estado nutricional esteve diretamente relacionado ao aumento dos valores pressóricos. Realizar as medições em consultas rotineiras torna-se fundamental para o diagnóstico e a intervenção precoce. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):42-51)

**Palavras-chave:** Criança, Hipertensão / epidemiologia, Prevalência, Sobrepeso, Obesidade, Estado Nutricional.

### Abstract

**Background:** There is a discrepancy between protocols used for the diagnosis of childhood hypertension, and the most recommended one is the measurement of blood pressure in at least three different moments.

**Objective:** To identify the prevalence of hypertension in children, and to associate it with the nutritional status variable.

**Methods:** This is a longitudinal study, which included all children aged 7 to 10 years enrolled in public schools and had the authorization of their parents/guardians, totaling 722 children. In the first evaluation, the child's family answered a questionnaire, and the child was submitted to anthropometric and hemodynamic evaluation. Blood pressure was measured three times at three different times. Children who had high blood pressure at the first moment were reassessed at a second time; those who persisted with high blood pressure were re-evaluated at a third moment.

**Results:** The prevalence of high blood pressure at the first moment was 8.1%, being 3.2% in the second and 2.1% in the third. The nutritional status was significantly associated with the increase in systolic and diastolic blood pressures, being higher in overweight and obese children. The highest prevalence of high blood pressure was found in children classified as obese, at all moments.

**Correspondência:** Camila Brandão de Souza

Rua Herculano de Freitas, 73. Apt. D.CEP: 01308020, Bela Vista, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: milaunifesp@gmail.com; ufesmila\_enfer@yahoo.com.br

**Conclusion:** By performing blood pressure measurements of children at different moments, it was possible to reduce false-positive cases for arterial hypertension. The nutritional status was directly associated with the increase in blood pressure values. Performing the measurements in routine consultations becomes essential for diagnosis and early intervention. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):42-51)

**Keywords:** Child; Hypertension / epidemiology; Prevalence; Overweight; Obesity, Nutritional Status.

(Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

## Introdução

A Hipertensão Arterial (HA) é um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo.<sup>1</sup> Em 2012, foi responsável por 5,92% de todas as internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>2</sup> É um dos principais fatores de risco para as doenças do aparelho circulatório,<sup>1</sup> as quais, em 2011, foram responsáveis por 335.213 óbitos no Brasil<sup>3</sup> e representam 30% de todas as mortes em todo o mundo, e 50% das mortes por doenças crônicas não transmissíveis.<sup>1</sup>

Há indícios de que a HA do adulto tem seu início na infância,<sup>4</sup> mas como os sintomas desta alteração na criança são mais inespecíficos, a maioria pode não apresentar sinal de que já se encontra com níveis pressóricos elevados.<sup>5</sup> Estudos têm mostrado que alterações hemodinâmicas são observadas nestes indivíduos a partir da segunda década de vida ou até mais precocemente,<sup>6,7</sup> daí a importância da avaliação rotineira da Pressão Arterial (PA) na infância,<sup>8</sup> conforme protocolo recomendado.<sup>9</sup>

Há indicações de que protocolos sejam implementados nas rotinas de atendimento pediátrico, mas verifica-se uma discrepância entre os protocolos utilizados e as prevalências de hipertensão ou PA elevada encontradas nos estudos populacionais.<sup>7,10-12</sup> Além disso, somente com a utilização de três medidas da PA em diferentes momentos é que se pode obter o diagnóstico de HA.<sup>13</sup>

Considerando a dificuldade de realizar um protocolo extenso em pesquisas populacionais, é possível que a avaliação em uma amostra possa fornecer informações importantes para a tomada de decisões e recomendações para a realização da vigilância dos fatores de risco cardiovascular em crianças. Além disso, dados e análises produzidas a partir de levantamentos únicos de PA podem levar a interpretações incorretas sobre a realidade da população infantil.

Com base na necessidade de confirmação do diagnóstico de HA em situações de risco encontradas no decorrer de estudos sobre esta temática, o presente estudo objetivou identificar a prevalência de HA em crianças a partir de medidas da PA realizadas em três momentos distintos, bem como realizar a associação com a variável estado nutricional. Espera-se que os resultados contribuam para uma melhor compreensão e novas reflexões sobre o diagnóstico da HA na população infantil sejam impulsionadas.

## Métodos

Trata-se de estudo longitudinal sobre saúde e estado nutricional de crianças de 7 a 10 anos, matriculadas em 13 escolas públicas de Ensino Fundamental de duas regiões de saúde (Maruípe e Continental) de Vitória (ES), selecionadas por meio de sorteio. Entende-se por região de saúde o “espaço geográfico contínuo constituído por agrupamentos de Municípios limítrofes, delimitado a partir de identidades culturais, econômicas e sociais e de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados, com a finalidade de integrar a organização, o planejamento e a execução de ações e serviços de saúde”.<sup>14</sup>

Todas as crianças de 7 a 10 anos foram convidadas a participar, e o critério de exclusão foi a presença de alguma comorbidade que pudesse gerar HA secundária. A coleta de dados iniciou-se em 2010 e finalizou em 2012. O estudo foi dividido em três momentos, sendo de 1 ano o intervalo entre o primeiro e o segundo momentos, e de 6 meses entre o segundo e o terceiro momentos.

No primeiro momento, foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos e hemodinâmicos de 722 crianças na faixa etária preconizada. Analisaram-se os dados e obteve-se a prevalência de PA elevada da amostra. Após 1 ano, as crianças com alterações pressóricas foram contatadas por meio de uma carta

encaminhada ao domicílio, convidando-as para permanência no estudo. Os pais ou responsável pelas crianças deveriam autorizar novamente a participação de seus filhos no protocolo assinando novo TCLE, para que fosse aferida a PA em mais dois momentos, a fim de confirmar o diagnóstico de HA.

No segundo momento os participantes tiveram os dados hemodinâmicos e antropométricos avaliados sob mesmo protocolo. Houve perda de dez crianças que iriam para o segundo momento, pois elas foram transferidas de escola e/ou não retornaram com os novos TCLE assinados pelos responsáveis. Analisaram-se os dados e, após 6 meses, recrutaram-se as crianças, que permaneceram com PA elevada para o terceiro momento; elas foram reavaliadas sob mesmo protocolo e diagnosticadas como hipertensas as que permaneceram com PA elevada.

Em cada um dos momentos, foram realizadas três aferições distintas, totalizando nove medições ao final do estudo. Todos os procedimentos foram realizados nas escolas, em salas ventiladas, iluminadas e silenciosas, por coletadores devidamente treinados e com experiência em estudos populacionais com aferição da PA infantil.

Para avaliação antropométrica e hemodinâmica, foram utilizadas balanças eletrônicas, fitas antropométricas e aparelho automático (marca OMROM Healthcare Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands, modelo HEM-705CP), validado para pesquisa.<sup>15</sup> Utilizou-se questionário estruturado para coleta dos dados sociodemográficos, com informações como raça/cor, idade, procedência e hábitos de atividade física. Aferiu-se a PA em cada momento, conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.<sup>9</sup>

Classificou-se a PA sistólica ou diastólica como normal (PA < percentil 90), limítrofe (PA entre o percentil 90 e 95 ou se PA exceder 120/80 mmHg sempre < percentil 90 até < percentil 95) e elevada (percentil 95).<sup>9</sup> Utilizou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) para classificação do estado nutricional, conforme Organização Mundial da Saúde<sup>16</sup> (OMS), nas seguintes categorias: magreza (IMC < percentil 3), eutrofia (percentil 3 e < 85), sobrepeso (percentil 85 e < percentil 97) e obesidade (percentil 97). Identificou-se o déficit estatural quando estatura para a idade < percentil 3. Definiu-se a variável raça/cor em branco, preto, pardo e amarelo/indígena e idade em 7, 8, 9 e 10 anos.<sup>17</sup>

### Análise estatística

Foram realizadas dupla digitação dos dados e análise de consistência em 10% dos questionários. Para análise,

utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 17.0. Os testes qui quadrado de Pearson e exato de Fisher foram usados para a comparação de proporções.

A avaliação da distribuição de probabilidade normal dos dados foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar as diferenças entre médias, utilizaram-se o teste *t* de Student para amostras independentes e a Análise de Variância (ANOVA) com o teste de comparações múltiplas de Tukey. Considerou-se um nível de significância de 5% e intervalo de 95% de confiança.

### Resultados

Apenas a comparação do estado nutricional entre os sexos apresentou significância estatística ( $p < 0,05$ ), sendo possível perceber maior proporção de meninas com eutrofia (66,4%) e maior proporção de meninos com obesidade (24,7%) (Tabela 1).

A média da circunferência da cintura dos meninos (62,6 cm  $\pm$  9,8 cm;  $p = 0,01$ ) foi maior que a das meninas (60,4 cm  $\pm$  8,3 cm). A média da circunferência do braço foi semelhante entre os sexos, sendo para as meninas de 20,9 cm ( $\pm$  3,6) e, para os meninos, de 21,1 cm ( $\pm$  3,6).

Houve diferença significativa das médias de PA sistólica para a idade, raça/cor e estado nutricional. Assim, as maiores médias de PA sistólica foram observadas nas idades de 9 (103,9 mmHg  $\pm$  11,2 mmHg) e 10 anos (104,3 mmHg  $\pm$  11,7 mmHg). A raça amarela/indígena alcançou a maior média de PA sistólica (107,6 mmHg  $\pm$  12,9 mmHg). Já as maiores médias de PA sistólica no estado nutricional foram as de sobrepeso (105,1 mmHg  $\pm$  10,6 mmHg) e obesidade (106,3 mmHg  $\pm$  10,8 mmHg). As demais médias de PA sistólica foram consideradas semelhantes para sexo e déficit estatural.

As maiores médias de PA diastólica para a idade foi nas crianças de 9 (63,2 mmHg  $\pm$  10,1 mmHg) e 10 anos (62,4 mmHg  $\pm$  8,1 mmHg). O sobrepeso (64,2 mmHg  $\pm$  8,2 mmHg) e a obesidade (65,0 mmHg  $\pm$  9,5 mmHg) alcançaram as maiores médias de estado nutricional. As demais médias de PA diastólica foram consideradas semelhantes para sexo, raça/cor e déficit estatural (Tabela 2).

No primeiro momento, a PA elevada foi observada em 58 (8,1%) crianças; estas seguiram para o segundo momento, no qual 23 (3,2%) permaneceram com PA elevada. Este último grupo seguiu para o terceiro momento, no qual houve a confirmação de hipertensão em 15 (2,1%) crianças (Tabela 3).

Tabela 1 – Caracterização da amostra segundo sexo

| Características                                   | Total<br>n (%) | Masculino<br>n (%) | Feminino<br>n (%) | Valor de p |
|---------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------|------------|
| Idade                                             |                |                    |                   |            |
| 7                                                 | 223 (30,9)     | 102 (33,1)         | 121 (29,2)        | 0,658*     |
| 8                                                 | 178 (24,7)     | 73 (23,7)          | 105 (25,4)        |            |
| 9                                                 | 168 (23,3)     | 67 (21,8)          | 101 (24,4)        |            |
| 10                                                | 153 (21,2)     | 66 (21,4)          | 87 (21,0)         |            |
| Raça/ cor                                         |                |                    |                   |            |
| Branco                                            | 173 (24,0)     | 80 (26,0)          | 93 (22,5)         | 0,137*     |
| Preto                                             | 121 (16,8)     | 57 (18,5)          | 64 (15,5)         |            |
| Pardo                                             | 407 (56,4)     | 166 (53,9)         | 241 (58,2)        |            |
| Amarelo/ indígena                                 | 21 (2,9)       | 5 (1,6)            | 16 (3,9)          |            |
| Estado nutricional                                |                |                    |                   |            |
| Magreza                                           | 26 (3,6)       | 13 (4,2)           | 13 (3,1)          | 0,001*     |
| Eutrofia                                          | 442 (61,2)     | 167 (54,2)         | 275 (66,4)        |            |
| Sobrepeso                                         | 121 (16,8)     | 52 (16,9)          | 69 (16,7)         |            |
| Obesidade                                         | 133 (18,4)     | 76 (24,7)          | 57 (13,8)         |            |
| Défice estatural                                  |                |                    |                   |            |
| Sim                                               | 6 (0,8)        | 4 (1,3)            | 2 (0,5)           | 0,217†     |
| Não                                               | 716 (99,2)     | 304 (98,7)         | 412 (99,5)        |            |
| Frequência de aulas de educação física por semana |                |                    |                   |            |
| 1                                                 | 26 (3,7)       | 13 (4,3)           | 13 (3,2)          | 0,621*     |
| 2                                                 | 370 (52,0)     | 164 (53,9)         | 206 (50,5)        |            |
| 3                                                 | 303 (42,6)     | 122 (40,1)         | 181 (44,4)        |            |
| 4                                                 | 13 (1,8)       | 5 (1,6)            | 8 (2,0)           |            |
| Comportamento na aula de educação física          |                |                    |                   |            |
| Sempre participa                                  | 573 (79,4)     | 250 (81,2)         | 323 (78,0)        | 0,237*     |
| Participa às vezes                                | 139 (19,3)     | 52 (16,9)          | 87 (21,0)         |            |
| Nunca/ quase nunca participa                      | 10 (1,4)       | 6 (1,9)            | 4 (1,0)           |            |
| Total                                             | 722 (100,0)    | 308 (100,0)        | 414 (100,0)       |            |

\*Teste qui quadrado de Pearson; † teste exato de Fisher. Kolmogorov Smirnov (PAS) valor  $p = 0,057$ ; Kolmogorov Smirnov (PAD) valor  $p = 0,093$ ; ( - ) estatística não computada porque é uma constante.

**Tabela 2 – Diferenças de média entre a pressão arterial sistólica e a diastólica em escolares, por idade, sexo, raça/cor, estado nutricional e déficit estatural**

| Características    | PAS (mmHg)                |            | PAD (mmHg)                |            |
|--------------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
|                    | Média ± DP                | Valor de p | Média ± DP                | Valor de p |
| Idade              |                           |            |                           |            |
| 7                  | 100,3 ± 10,8 <sup>a</sup> | < 0,001*   | 61,5 ± 10,5 <sup>ab</sup> | 0,040*     |
| 8                  | 101,1 ± 10,9 <sup>a</sup> |            | 60,8 ± 9,5 <sup>a</sup>   |            |
| 9                  | 103,9 ± 11,2 <sup>b</sup> |            | 63,2 ± 10,1 <sup>b</sup>  |            |
| 10                 | 104,3 ± 11,7 <sup>b</sup> |            | 62,4 ± 8,1 <sup>b</sup>   |            |
| Sexo               |                           |            |                           |            |
| Masculino          | 102,6 ± 11,7              | 0,237†     | 61,5 ± 10,3               | 0,159†     |
| Feminino           | 101,9 ± 10,9              |            | 62,2 ± 9,3                |            |
| Raça/cor           |                           |            |                           |            |
| Branca             | 102,7 ± 10,6 <sup>a</sup> | 0,047*     | 63,0 ± 10,3               | 0,146*     |
| Preta              | 102,5 ± 11,0 <sup>a</sup> |            | 61,5 ± 9,0                |            |
| Parda              | 101,6 ± 11,5 <sup>a</sup> |            | 61,6 ± 9,6                |            |
| Amarela/indígena   | 107,6 ± 12,9 <sup>b</sup> |            | 63,0 ± 10,5               |            |
| Estado nutricional |                           |            |                           |            |
| Eutrofia           | 100,3 ± 11,2 <sup>a</sup> | < 0,001*   | 60,5 ± 9,9 <sup>a</sup>   | < 0,001*   |
| Magreza            | 99,5 ± 9,3 <sup>a</sup>   |            | 59,3 ± 8,3 <sup>a</sup>   |            |
| Sobrepeso          | 105,1 ± 10,6 <sup>b</sup> |            | 64,2 ± 8,2 <sup>b</sup>   |            |
| Obesidade          | 106,3 ± 10,8 <sup>b</sup> |            | 65,0 ± 9,5 <sup>b</sup>   |            |
| Défice estatural   |                           |            |                           |            |
| Não                | 97,5 ± 16,6               | 0,189†     | 60,0 ± 14,4               | 0,210†     |
| Sim                | 102,2 ± 11,2              |            | 62,0 ± 9,7                |            |
| Total              | 102,2 ± 11,3              |            | 61,9 ± 9,7                |            |

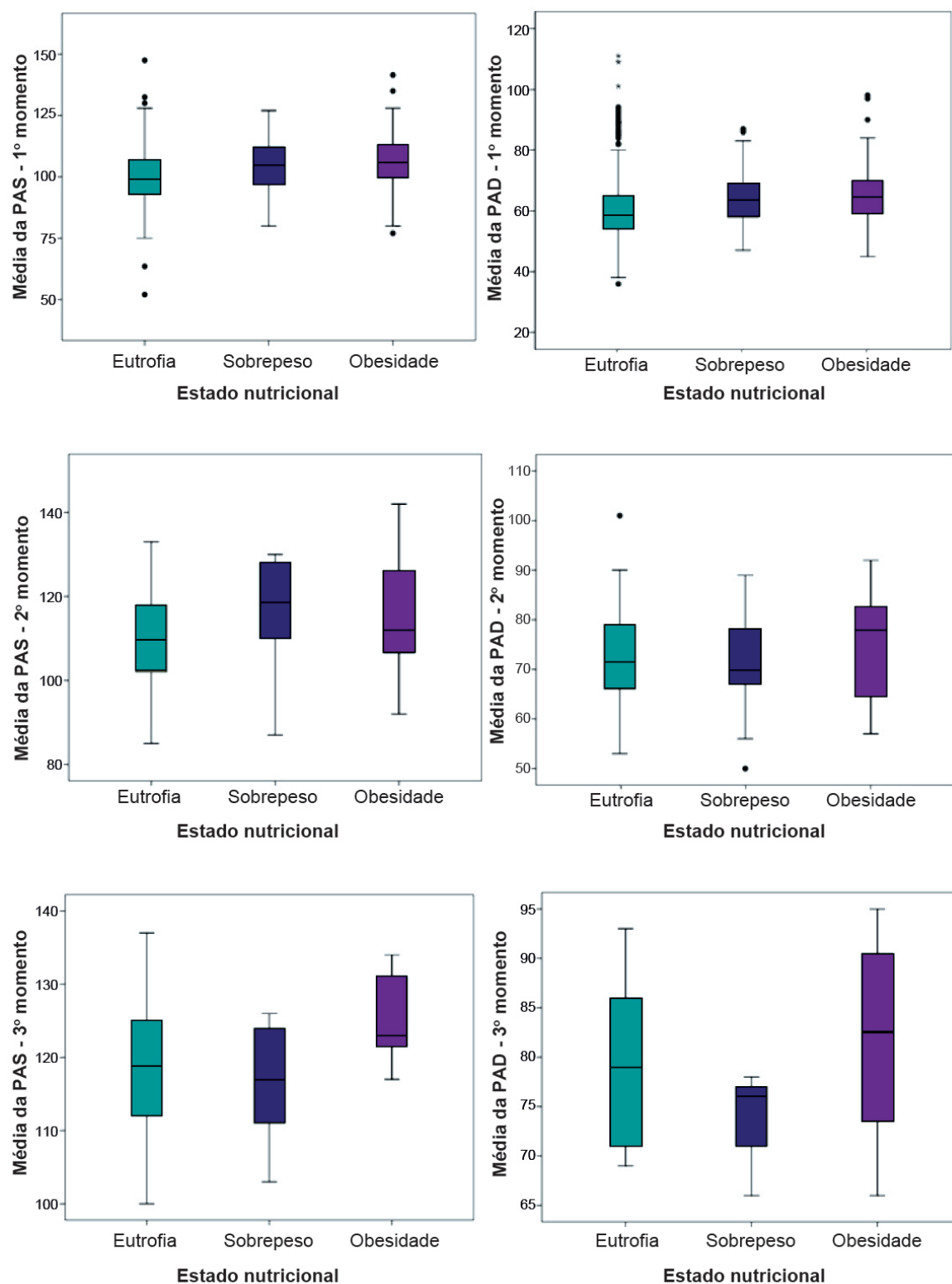
Kolmogorov Smirnov (PAS) valor  $p = 0,057$ ; Kolmogorov Smirnov (PAD) valor  $p = 0,093$ . Letras diferentes indicam diferenças entre as médias (teste de Tukey).

\*Análise de variância; † teste t de Student para amostras independentes. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: desvio padrão.

**Tabela 3 – Prevalência de pressão arterial elevada em três momentos**

| Momento  | Normal<br>n (%) | Limítrofe<br>n (%) | Elevada<br>n (%) |
|----------|-----------------|--------------------|------------------|
| Primeiro | 534 (75,0)      | 120 (16,9)         | 58 (8,1)         |
| Segundo  | 28 (3,9)        | 7 (1,0)            | 23 (3,2)         |
| Terceiro | 6 (0,8)         | 2 (0,3)            | 15 (2,1)         |

Podem-se observar, na Figura 1, as médias de PA sistólica e diastólica nos três momentos. As médias das PA sistólicas do primeiro momento foram significativamente diferentes das do segundo momento ( $p = 0,05$ ), diferente do que ocorreu com as PA diastólicas ( $p = 0,42$ ). Já do primeiro para o terceiro momento, tanto as PA sistólicas e as diastólicas não apresentaram diferenças significantes. O mesmo ocorreu do segundo para o terceiro momento.

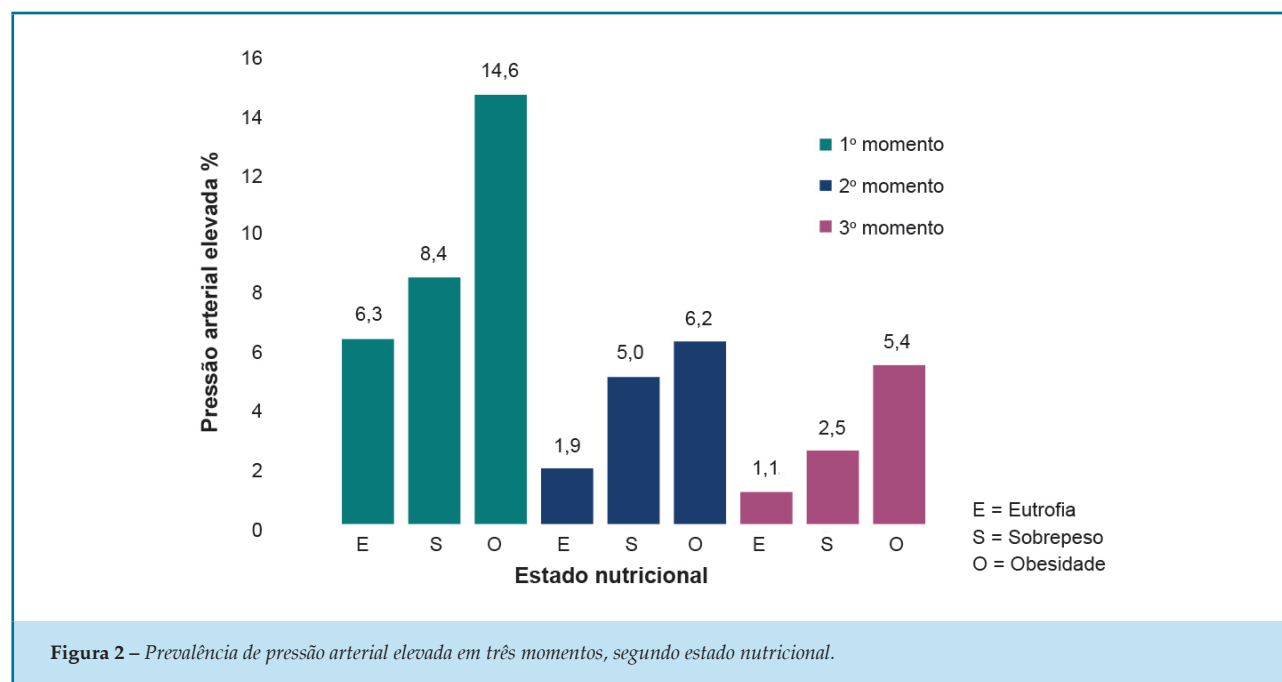


**Figura 1** – Box-plot da distribuição das pressões arteriais sistólicas e diastólicas, segundo estado nutricional em três momentos. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Na Figura 2, verifica-se que, em todos os momentos, as crianças classificadas como obesas apresentaram maior prevalência de PA elevada, sendo, no último momento, cinco vezes maior

que a prevalência encontrada no grupo de crianças eutróficas.

O teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) não rejeitou ( $p > 0,05$ ) a hipótese de normalidade dos dados.



## Discussão

A obesidade sempre foi motivo de preocupação, em especial nas crianças. O diagnóstico é complexo, e o pediatra necessita detectar o quanto antes os distúrbios alimentares, para que ações multidisciplinares possam reverter a situação.<sup>18</sup> O presente estudo mostrou maior prevalência de obesidade nos meninos (24,7%), semelhante ao que encontrou outro estudo realizado no Brasil,<sup>19</sup> mas divergente de pesquisa realizada no México,<sup>20</sup> que encontrou primazia de obesidade nas meninas.

Estudo realizado em Fortaleza<sup>21</sup> condiz com o resultado encontrado neste estudo, afirmando que, com o aumento da idade, a PA sistólica eleva-se concomitantemente. Em relação ao estado nutricional, há associação da PA sistólica com a diastólica<sup>22</sup> e PA diastólica com o peso,<sup>23</sup> confluindo com os achados. Na raça/cor, indígenas alcançaram as maiores médias de PA sistólica. Estudo que analisou diferenças raciais e HA infantil identificou maiores valores nos negros não-hispânicos.<sup>24</sup>

Estudo com crianças a partir de 6 anos verificou prevalência de sedentarismo em mais de 50% da amostra.<sup>21</sup> Crianças mais sedentárias tendem a ser obesas ou terem sobrepeso, apresentando piores condições físicas,<sup>25</sup> refletindo em complicações graves à saúde, principalmente Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT). No presente estudo, todas as crianças tinham aula de educação física ao menos uma vez por semana, e a maioria sempre participava das atividades.

A circunferência da cintura maior nos meninos corroborou o fato de eles apresentarem maior prevalência de obesidade, resultado semelhante ao de estudo realizado com crianças chinesas, que ainda associou esta alteração ao aumento da PA.<sup>26</sup>

Foi encontrada prevalência de 2,1% de HA na amostra, seguindo protocolo que leva em consideração três medidas em três momentos distintos, totalizando nove medições. Sorof et al.<sup>12</sup> basearam-se em um protocolo bastante semelhante, que preconizou três medidas de PA em três visitas distintas, com pelo menos 2 semanas de intervalo, obtendo prevalência

de 19,4% na primeira visita, 9,5% na segunda e 4,5% como diagnóstico final.

Pavicević et al.,<sup>10</sup> em estudo com 3 mil crianças e adolescentes, obtiveram prevalência de PA elevada em 0,93% da amostra, utilizando o protocolo da média de três aferições realizadas em momento único. Já Monge et al.<sup>27</sup> encontraram prevalência de 2,7% em população de 328 crianças e adolescentes, realizando três medidas e considerando apenas a média das últimas duas. Estudo<sup>11</sup> realizado no Canadá, com 130 crianças de 3 a 8 anos, obteve PA elevada de 24,8%, utilizando-se, para diagnóstico, a média das três medidas obtidas em visita única. Em Vitória, estudo<sup>7</sup> realizado com 1.282 crianças baseou-se em protocolo de aferição de duas medidas de PA; caso a diferença entre as aferições fosse maior que 5 mmHg, uma terceira medida era realizada, e a média das últimas duas medidas era considerada para efeito de diagnóstico, encontrando prevalência de 13,8%.

Pode-se observar, no primeiro momento, a presença de inúmeros *outliers*, que representam as crianças com valores de PA muito distantes das médias e desvios padrão. No segundo momento, este número de crianças diminui consideravelmente, permanecendo apenas na média da PA diastólica. No terceiro momento já não há *outliers*, fato que corrobora estudos<sup>12,28</sup> realizados, os quais apresentam menores variância de PA e efeitos do jaleco branco a partir do momento que mais medidas da PA são realizadas.

O fenômeno da hipertensão do jaleco branco tende a superestimar os níveis de PA, colaborando para diagnósticos falsos-positivos de HA.<sup>28</sup> Ainda não são bem esclarecidos os mecanismos que explicam esse efeito em crianças, porém já é sabido que a ansiedade e/ou respostas de alerta e condicionamento possuem grande influência,<sup>29</sup> levando à hiperatividade simpática e ao aumento dos níveis de noradrenalina.<sup>30</sup> Em média, durante uma visita, os níveis de PA podem subir de 14 a 27 mmHg, sendo que tal alteração é mais evidente nos primeiros 4 minutos, diminuindo em aproximadamente 10 minutos e persistindo por inúmeras visitas.<sup>31,32</sup>

Segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão,<sup>9</sup> a hipertensão do jaleco branco já deve ser tratada com cuidado, pois estes indivíduos possuem um pior prognóstico cardiovascular,<sup>33</sup> e ela pode representar um estado pré-hipertenso em adultos.<sup>30</sup>

O fato dos obesos terem apresentado maior prevalência de PA elevada corrobora estudos realizados no Brasil e no mundo, que reforçam a existência de uma relação

definida entre sobrepeso, obesidade e HA.<sup>7,22,34</sup> A chance de um indivíduo com obesidade ser também portador de HA 7,53 vezes maior que a de um indivíduo com sobrepeso.<sup>35</sup> Mavrakanas et al.<sup>36</sup> afirmam que crianças obesas possuem PA de cinco a seis vezes mais elevadas que crianças não obesas. Quando comparados aos eutróficos, indivíduos com sobrepeso têm o risco de desenvolverem hipertensão, aumentado em 180%.<sup>37</sup>

O estigma da obesidade com o aumento da PA elevada também pode ter outras variáveis desencadeadoras. Fante<sup>38</sup> afirma que crianças com características físicas marcantes são mais vulneráveis a agressões psicológicas, denominada *bullying*, sendo o caso das obesas, que podem possuir outros traços de vulnerabilidade, como baixa autoestima, insegurança, ansiedade e timidez. Dessa forma, é possível que estas crianças passem por mais situações estressoras.

Diante de uma situação estressora, o eixo neural é acionado instantaneamente ocasionando a ativação dos sistemas nervoso autônomo (feixe simpático) e periférico. Esta ativação produz alguns efeitos, inclusive o aumento da PA e o ritmo cardíaco.<sup>39</sup> É perceptível que a relação entre distúrbios emocionais e mudanças nas funções viscerais, como a HA, evidencia-se a partir do momento em que as estruturas límbicas, responsáveis pelas emoções, são ativadas e geram respostas cardiovasculares e respiratórias.<sup>40</sup>

## Conclusão

Variáveis como estado nutricional, idade e raça/cor foram estatisticamente significantes para aumento da pressão arterial sistólica. À medida que mais aferições da pressão arterial são realizadas, mais confiável é o diagnóstico de hipertensão arterial na criança e, de fato, é preciso cautela na divulgação de dados desta natureza. Embora seja mais complexa a operacionalização do protocolo utilizado nesta pesquisa, ele é possível de ser realizado em estudos populacionais. Além de reduzir falsos-positivos e confirmar os verdadeiros casos de hipertensão, seria possível determinar situações de risco para monitoramento e investigação de hipertensão secundária.

Uma limitação do estudo foi o fato de as aferições das pressões arteriais não terem ocorrido sempre no mesmo horário, podendo este fator ter gerado alterações hemodinâmicas como, por exemplo, realização de aferições antes e após o recreio, quando ocorrem a alimentação e brincadeiras ativas. Este fator foi minimizado pelo respeito ao período de repouso

antes das aferições, bem como o cuidado em realizar o procedimento em sala arejada, silenciosa e clara.

Iniciativas devem ser tomadas para que os hábitos de vida, que são moldáveis mais facilmente nas crianças, possam ser modificados e que políticas públicas priorizem sua saúde.

A aferição da pressão arterial em crianças na Atenção Primária faz-se importante e necessária para a detecção precoce de pressão arterial elevada, podendo ser importante ferramenta na prevenção de complicações futuras. Promover a saúde é ir além dos limites das instituições convencionais, propiciando, em espaços como a escola, locais alternativos de educação em saúde, e buscando a disseminação e a sensibilização de práticas saudáveis. Este trabalho contribuiu para um melhor esclarecimento da hipertensão arterial infantil, colaborando para tomadas de decisões.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Obtenção de dados:

Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Análise e interpretação dos dados: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Análise estatística: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Obtenção de financiamento: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Redação do manuscrito: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza CB, Dourado CS, Mill JG, Salaroli LB, Molina MCB. Supervisão / como investigador principal: Molina MCB.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

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

## Referências

1. Goulart FA. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios para os sistemas de saúde. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2011. [Acesso em: 20 ago 2016]. Disponível em: [http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas\\_flavio1.pdf](http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas_flavio1.pdf)
2. Ministério da Saúde. Datasus. D.29 Taxa de internação hospitalar (SUS) por causas selecionadas. Brasília; 2012. [Acesso em 2016 set 25]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d29.def>
3. Ministério da Saúde. Datasus. C.8 Taxa de mortalidade específica por doença do aparelho circulatório. Brasília; 2012. [Acesso em 2016 set 25]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c08.def>
4. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-80.
5. Tanne JH. Children should have blood pressure and cholesterol checked by age of 5. *BMJ*. 2002;325(7354):8.
6. Daniels SR. Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 2):61S-63S.
7. Molina Mdel C, Faria CP, Montero MP, Cade NV, Mill JG. [Cardiovascular risk factors in 7-to-10-year-old children in Vitória, Espírito Santo State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2010;26(5):909-17.
8. Pellanda LC, Echenique L, Barcellos LM, Maccari J, Borges FK, Zen BL. [Ischemic heart disease: prevention should begin in childhood]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(2):91-6.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
10. Pavicević M, Pavicević D, Milosević B, Stojanović D. [Arterial hypertension frequency in urban and rural population of children]. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(3-4):152-5.
11. Eisenmann JC, Wrede J, Heelan KA. Associations between adiposity, family history of CHD and blood pressure in 3-8 year-old children. *J Hum Hypertens*. 2005;19(9):675-81.
12. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):475-82.
13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
14. Brasil. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 28 jun 2011; Capítulo 1, p. 1.
15. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: The Arsakion School Study. *Blood Press Monit*. 2006;11(4):229-34.
16. World Health Organization. (WHO). Growth reference 5-19 years. [Access in 2016 Sep 23]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Conceitos: cor ou raça. [Acesso em 2016 set 26]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>

18. Juli MR. Childhood obesity: global issues. *Psychiatr Danub*. 2016;28(Suppl-1):87-91.
19. Costa RF, Cintra IP, Fisberg M. Prevalence of overweight and obesity in school children of Santos city, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(1):60-7.
20. Yamamoto-Kimura L, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Méndez Ramírez I. Prevalence and interrelations of cardiovascular risk factors in urban and rural Mexican adolescents. *J Adolesc Health*. 2006;38(5):591-8.
21. de Araújo TL, de Lopes MV, Cavalcante TF, Guedes NG, Moreira RP, Chaves ES, et al. [Analysis of risk indicators for the arterial hypertension in children and teenagers]. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42(1):120-6.
22. Chung ST, Hong B, Patterson L, Petit CJ, Ham JN. High overweight and obesity in Fontan patients: a 20-year history. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(1):192-200.
23. Bloch KV, Coutinho ES, Lôbo MS, Oliveira JE, Milech A. Blood pressure, capillary glucose, and anthropometric measurements in a Yanomámi population. *Cad Saude Publica*. 1993;9(4):428-38.
24. Chen L, Simonsen N, Liu L. Racial differences of pediatric hypertension in relation to birth weight and body size in the United States. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132606.
25. Muros JJ, Cofre-Bolados C, Zurita-Ortega F, Castro-Sánchez M, Linares-Manrique M, Chacón-Cuberos R. Relación entre condición física, actividad física y diferentes parámetros antropométricos en escolares de Santiago (Chile). *Nutr Hosp*. 2016;33(2):110.
26. Zhang YX, Zhao JS, Chu ZH. Percentiles of waist-to-sitting-height ratio and its relationship with obesity and elevated blood pressure among children and adolescents in Shandong, China. *Blood Press Monit*. 2016;21(1):33-7.
27. Monge R, Beita O. Prevalence of coronary heart disease risk factors in Costa Rican adolescents. *J Adolesc Health*. 2000;27(3):210-7.
28. Guedis AG, Sousa BD, Marques CF, Piedra DP, Braga JC, Cardoso ML, et al. White coat hypertension and its accurate diagnostic. Is it important? *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(1):46-50.
29. Gus M. White-coat hypertension. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(4):206-8.
30. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):126-32.
31. Mancia G, Bertineri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983;2(8352):695-8.
32. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*. 1987;9:209-15.
33. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
34. Monego ET, Jardim PC. [Determinants of risk of cardiovascular diseases in schoolchildren]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(1):37-45.
35. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimarães A, Lerário D, Ferreira SR, et al. [Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2003;49(3):306-11.
36. Mavranakas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural Remote Health*. 2009;9(2):1150.
37. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension*. 1992;20(1):38-45.
38. Fante C. Fenômeno bullying: como prevenir a violência nas escolas e educar para a paz. 2ª ed. Campinas (SP): Verus; 2005.
39. Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiquiatr (RS)*. 2003;25(supl 1):65-74.
40. Fonseca FC, Coelho RZ, Nicolato R, Diniz LF, Silva Filho HC. The influence of emotional factors on the arterial hypertension arterial. *J Bras Psiquiatr*. 2009;58(2):128-34.

# Conheça as Publicações Científicas da SBC!



## NOVIDADE!

Nosso portfólio agora conta com o  
*International Journal of Cardiovascular Sciences* (IJCS).



Acesse o novo Portal e confira o conteúdo na íntegra:  
**[publicacoes.cardiol.br/portal](http://publicacoes.cardiol.br/portal)**



## ARTIGO ORIGINAL

## Análise Hierarquizada da Hipertensão Arterial Sistêmica com a Variante Polimórfica do Gene da ECA e Outros Fatores de Risco em Idosos

*Hierarchical Analysis of Hypertension with the Polymorphic Variant of the ACE Gene and Other Risk Factors in the Elderly*

Breno Barreto Ribeiro,<sup>1</sup> Pedro Eleutério dos Santos Neto,<sup>2</sup> Jairo Evangelista Nascimento,<sup>1</sup> João Marcus Oliveira Andrade,<sup>1</sup> Alanna Fernandes Paraíso,<sup>3</sup> Sérgio Henrique Sousa Santos,<sup>4</sup> Marise Fagundes Silveira,<sup>1</sup> Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins<sup>1</sup>

Universidade Estadual de Montes Claros;<sup>1</sup> Faculdades Unidas do Norte de Minas;<sup>2</sup> Faculdades Santo Agostinho;<sup>3</sup> Montes Claros, MG; Universidade Federal de Minas Gerais;<sup>4</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica de etiologia multifatorial e de sério agravo à saúde do idoso. Apesar das alterações cardiovasculares influenciarem o desenvolvimento da HAS nesta faixa etária, vários outros fatores genéticos e ambientais têm sido descritos na literatura, incluindo a variante polimórfica do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) e a distribuição da gordura corporal.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência da HAS entre idosos e sua possível correlação com a variante polimórfica I/D do gene da ECA e outros fatores de risco associados.

**Métodos:** Estudo de base populacional com 387 idosos residentes na zona urbana de Ibiaí (MG, Brasil) utilizando, para tal, um modelo hierarquizado.

**Resultados:** À análise estatística, a variante polimórfica do gene da ECA não se mostrou associada à HAS ( $p = 0,316$ ). Por outro lado, mostraram associação significativa com a HAS os fatores: sexo feminino, ausência de companheiro, consumo de mais de uma porção de sal ao dia e alterações nos índices de massa corporal e na relação cintura-quadril.

**Conclusão:** Apesar da variante polimórfica da ECA não ter mostrado influência sobre a prevalência de HAS em idosos, algumas variáveis individuais, socioeconômicas, metabólicas e de hábitos comportamentais mostraram associação com esta condição. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):52-60)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Peptidil Dipeptidase A; Polimorfismo Genético; Idoso; Fatores de Risco; Prevalência.

### Abstract

**Background:** Hypertension is a clinical condition of multifactorial etiology that imposes serious harm to the health of elderly individuals. Despite the fact that cardiovascular disorders influence the development of hypertension in this age group, several other genetic and environmental factors have been described in the literature, including the polymorphic variant of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and the distribution of body fat.

**Objective:** To assess the prevalence of hypertension among elderly individuals and its possible correlation with the I/D polymorphic variant of the ACE gene and other associated risk factors.

**Methods:** Population-based study using a hierarchical model and including 387 elderly individuals residing in the urban area of Ibiaí (Minas Gerais, Brazil).

**Results:** On statistical analysis, the polymorphic variant of the ACE gene was not associated with hypertension ( $p = 0.316$ ). On the other hand, there was a significant association between hypertension and the variables female sex, absence of a partner, consumption of more than one portion of salt per day, and changes in body mass index and waist-to-hip ratio.

### Correspondência: Alanna Fernandes Paraíso

Rua dos Estudantes, 96 – Apt 305. CEP: 39401-082, Vila Santa Maria, Montes Claros, MG – Brasil  
E-mail: alannap@fasa.edu.br; alannaenf1989@hotmail.com

**Conclusion:** Although the polymorphic variant of the ACE gene showed no influence on the prevalence of hypertension in elderly individuals, some variables such as individual, socioeconomic, metabolic, and behavioral habits were associated with this condition. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):52-60)

**Keywords:** Hypertension; Peptidyl-Dipeptidase A; Polymorphism, Genetic; Aged; Risk Factors; Prevalence.

(Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

## Introdução

A população com idade acima de 60 anos tem crescido progressivamente em nosso país e acredita-se que em 2020 estará acima dos 30 milhões de indivíduos.<sup>1</sup> Este processo de envelhecimento acarreta inúmeras alterações fisiológicas e funcionais no organismo humano, tornando o idoso mais suscetível ao desenvolvimento de doenças crônicas, principalmente as cardiovasculares.<sup>2</sup>

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa uma das principais condições clínicas de agravo à saúde do idoso, e em idosos hipertensos, o risco cardiovascular é maior do que em idosos normotensos com a mesma idade.<sup>3</sup> Fatores genéticos e ambientais estão associados à manutenção crônica de níveis pressóricos elevados e esta correlação na população hipertensa é de 30% e 70%, respectivamente.<sup>4</sup> A HAS pode ser considerada uma condição clínica poligênica na qual as alterações em múltiplos genes interagem entre si e com diversos outros fatores de risco.<sup>5</sup>

A enzima conversora da angiotensina (ECA), componente-chave do sistema renina angiotensina (SRA), tem como função converter o decapeptídeo angiotensina I no octapeptídeo angiotensina II, o mais potente vasoconstritor circulante no organismo humano. Deste modo, a ECA exerce um papel fundamental no controle da pressão arterial (PA).<sup>6</sup> O nível sorológico intraindividual da ECA é estável, mas a variação interindividual é alta e é atribuída às variantes polimórficas do gene da ECA (DD > DI > II).<sup>7</sup> Ressalta-se a inexistência de estudos recentes que tenham avaliado a associação destas variantes polimórficas com a HAS exclusivamente entre idosos.<sup>8</sup>

Além da genética, outros fatores têm sido relatados como sendo de risco para a HAS: idade superior a 60 anos, sexo (mulheres na pós-menopausa), etnia (cor de pele não branca), dieta, sedentarismo, obesidade, etilismo e tabagismo, entre outros.<sup>9</sup> A interação destes vários fatores ao longo do tempo colabora para o surgimento e agravamento da HAS, e quanto maior o número de

fatores de risco aos quais o indivíduo está exposto, maior será a sua chance de se tornar hipertenso.<sup>10</sup>

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar a prevalência da HAS entre idosos e a sua possível correlação com a variante polimórfica I/D do gene da ECA e com outros fatores de risco associados.

## Métodos

### Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal e populacional, conduzido em idosos com idade igual ou superior a 60 anos, residentes e domiciliados no município de Ibiaí, norte de Minas Gerais (MG), Brasil.

### Procedimento e instrumento de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de 2011 a 2012. Os idosos foram avaliados por profissionais da saúde treinados e calibrados ( $\kappa \geq 0,63$ ) para as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais, antropométricas, laboratoriais e genotípicas da variante polimórfica da ECA. Segundo o censo de 2010, um total de 505 idosos com 60 anos ou mais de idade estavam cadastrados no Sistema de Informação de Atenção Básica. Dos 479 nomes obtidos a partir da lista da Estratégia de Saúde da Família (ESF), 449 (93,74%) foram encontrados. O cadastro possuía ainda 27 idosos cujos nomes não constavam nesta lista mas que foram também adicionados, totalizando 476 idosos. Destes, 387 (84,31%) responderam às perguntas e/ou foram avaliados quanto à principal variável de interesse deste estudo (HAS).

A aferição da PA foi conduzida por técnica auscultatória com esfigmomanômetro calibrado. As medidas da PA foram realizadas com o indivíduo sentado e após descansar por 5 minutos. Os indivíduos foram questionados sobre estarem com a bexiga vazia, terem evitado atividade física, alimentação, fumo, ingestão de bebida alcoólica ou café (pelo menos

30 minutos antes da medida) e se haviam ingerido drogas que pudessem interferir com os mecanismos de regulação da PA.<sup>11</sup> Foram realizadas três medidas da PA; a primeira foi desprezada e a média aritmética da segunda e terceira medidas foi considerada. Os pacientes foram instruídos previamente sobre o procedimento, com explicação sobre as suas etapas e objetivos. Foi classificada como HAS a presença de PA diastólica média  $\geq 90$  mmHg e/ou PA sistólica média  $\geq 140$  mmHg e/ou uso de medicação sistêmica anti-hipertensiva.<sup>11</sup>

Para atingir o objetivo do estudo, as variáveis foram agrupadas em: individuais, socioeconômicas, comportamentais, metabólicas e de saúde, como descrito a seguir:

**Individuais:** idade (60 a 69 anos e  $\geq 70$  anos), sexo (masculino e feminino), cor de pele autodeclarada (branca/amarela e parda/negra) e variante polimórfica I/D (rs 4646994) do gene da ECA (II, DI e DD).

**Socioeconômicas:** estado civil (com companheiro [casado e união estável] e sem companheiro [solteiro, viúvo/divorciado]), escolaridade ( $\geq 4$  anos e 0 a 3 anos), aglomeração domiciliar (menos de uma pessoa/cômodo e mais de uma pessoa/cômodo), bens materiais (pelo menos um bem material [domicílio e/ou automotivo] ou ausência de bens materiais), trabalho (sim [empregado, autônomo, trabalho informal, aposentado/empregado] e não [aposentado/sem trabalho, não trabalha/nunca trabalhou e desempregado]) e renda (avaliada pela renda individual mensal em reais).

**Comportamentais:** fatores dietéticos (consumo de frutas e hortaliças [mais de 3 porções/dia e menos de 3 porções/dia] e consumo de sal [uma porção/dia e mais de uma porção/dia]),<sup>12</sup> tabagismo (não fumantes e fumantes), etilismo (nunca realizou consumo *versus* consumo de bebidas alcoólicas), atividade física (ativo [moderadamente ativo, ativo e muito ativo] e não ativo [inativo e pouco ativo]).

**Metabólicas e de saúde:** colesterol total desejável ( $< 200$  mg/dL), lipoproteína de alta densidade (HDL) desejável (mulheres  $\geq 50$  mg/dL e homens  $\geq 40$  mg/dL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) desejável ( $< 130$  mg/dL), triglicerídeos desejável ( $< 150$  mg/dL) e relação cintura-quadril (RCQ) desejável (mulheres  $< 0.85$  e homens  $< 0.95$ ). Avaliou-se a taxa de filtração glomerular (TFG) através da fórmula de Cockcroft-Gault:  $[TFG \text{ (mL/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (multiplicar por 0.85 para indivíduos do sexo feminino)}]$ , na qual valores  $< 60$  mL/min/

1.73 m<sup>2</sup> são considerados alterados e  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> são considerados normais.<sup>13</sup>

As variáveis antropométricas peso e estatura foram utilizadas para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), cujos resultados  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> são considerados desejáveis.

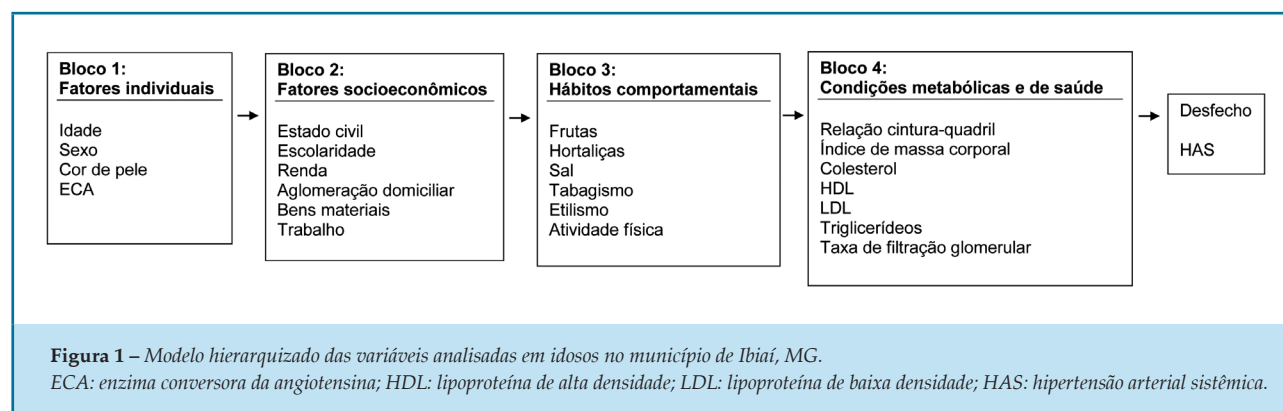
### Avaliação do polimorfismo da ECA – reação em cadeia da polimerase

Para investigar as frequências genotípicas da variante polimórfica I/D (rs 4646994) do gene da ECA (II, DI e DD), foram obtidas amostras salivares. Amostras do gene foram obtidas por meio de esfregaço da mucosa bucal feito com um *swab*, armazenado em temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  e em tubos de ensaio com solução de Krebs. As amostras foram isoladas com utilização de partículas de sílica, que absorvem o DNA. Subsequentemente, o DNA foi lavado para remoção de impurezas e suspenso com tampão TE. A amplificação do DNA genômico foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

### Análise estatística

Todos os dados foram tabulados e analisados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0. As variáveis investigadas foram descritas como distribuições de frequências. Na análise univariada, foram estimados os valores brutos de *odds ratio*, com intervalo de confiança de 95%. As variáveis com nível descritivo  $p \leq 0,20$  foram selecionadas para a análise múltipla. Na análise múltipla, foi adotado o modelo de regressão logística hierarquizada e a ordem de entrada dos blocos foi determinada a partir de um modelo teórico e envolveu conhecidos fatores associados à HAS.<sup>11</sup>

Para a análise hierarquizada neste estudo, foi seguido o esquema apresentado na Figura 1, que orientou a ordem de entrada dos blocos das variáveis no modelo. O bloco dos “fatores individuais” foi o primeiro a ser incluído no modelo e permaneceu como fator de ajuste para as demais variáveis. Foram incluídos em seguida os “fatores socioeconômicos”, e somente aqueles que apresentaram nível descritivo  $p < 0,05$  permaneceram no modelo após o ajuste pelas variáveis do bloco dos “fatores individuais”. Foi incluído, logo após, o bloco “hábitos comportamentais” e permaneceram no modelo somente as variáveis com nível descritivo  $p < 0,05$  após ajuste pelos “fatores individuais” e “socioeconômicos”. Para inclusão dos demais blocos, foi adotado o mesmo procedimento dos blocos anteriores.



## Aspectos éticos

O projeto foi conduzido de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e apresentou parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros (CEP/Unimontes) com o parecer consubstanciado nº 2903/11. Os idosos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, concordando com a participação na pesquisa.

## Resultados

A prevalência da HAS entre os 387 idosos avaliados foi de 76%. Quanto às características individuais, prevaleceram a faixa etária de 60-69 anos de idade ( $n = 131$ , 78,7%), o sexo feminino ( $n = 184$ , 80,7%), a cor de pele parda/negra ( $n = 252$ , 77,3%) e o genótipo II ( $n = 67$ , 82,7%). A maior parte vivia sem companheiro ( $n = 155$ , 82%), apresentava baixa escolaridade ( $n = 231$ , 76,2%), residia em domicílios com pouca aglomeração ( $n = 251$ , 75,8%), tinha pelo menos um bem material ( $n = 269$ , 75,8%), não trabalhava ( $n = 212$ , 77,4%) e apresentava uma renda média de R\$ 531,97  $\pm$  219,86 (Tabela 1).

Quanto aos hábitos comportamentais, destacaram-se o baixo consumo de hortaliças ( $n = 225$ , 76,5%), enquanto que o consumo de sal esteve dentro do considerado ideal ( $n = 206$ , 80,2%). A maioria não tinha hábito etílico ( $n = 173$ , 77,6%) e não era tabagista ( $n = 178$ , 78,8%). Dentre as condições metabólicas e de saúde, a maioria apresentava alteração no IMC ( $n = 134$ , 81,2%), na RCQ ( $n = 209$ , 80,1%) e na TFG ( $n = 143$ , 76,9%) (Tabela 2).

Na análise univariada, a faixa de idade de 60-69 anos demonstrou uma associação positiva com a HAS, sendo que as mulheres tiveram uma chance maior de HAS

em relação aos homens. Os idosos sem companheiro(a) mostraram também esta associação, assim como os que apresentavam IMC e RCQ alterados (Tabela 1 e 2). Neste estudo, a distribuição da variante polimórfica I/D do gene da ECA não se mostrou associada à HAS ( $p = 0,316$ ).

Na análise de regressão logística múltipla após ajuste hierarquizado, as seguintes variáveis foram mantidas no modelo por apresentarem diferenças estatisticamente significativas: sexo, estado civil e RCQ. As demais variáveis perderam o efeito após este ajuste (Tabela 3).

## Discussão

A abordagem hierarquizada é uma alternativa aplicável a estudos epidemiológicos com grande número de variáveis. Este estudo tentou estabelecer uma inter-relação entre vários fatores de risco e em vários níveis, avaliando a importância de cada bloco sobre a HAS. Os principais achados do presente estudo apontam para uma prevalência de 76% de idosos hipertensos na população estudada, com associação significativa de maior acometimento da doença em idosos do sexo feminino, sem companheiro, que consumiam mais de uma porção de sal ao dia e com alterações nos índices de RCQ e IMC.

O presente estudo não encontrou associação da HAS com a variante polimórfica I/D do gene da ECA. Em idosos, os estudos são escassos e não mostram uma associação desta variante polimórfica com a HAS; neste sentido, este estudo corroborou com esta literatura, sugerindo talvez a pouca influência genética desta variante no aumento da PA nesta faixa etária.<sup>14</sup>

Tabela 1 – Distribuição dos idosos não hipertensos e hipertensos segundo fatores individuais e socioeconômicos (Ibiaí, MG)

|                         | Não Hipertensos |      | Hipertensos   |      | Total | OR <sub>bruta</sub> | IC95% | Valor de p |
|-------------------------|-----------------|------|---------------|------|-------|---------------------|-------|------------|
|                         | n               | %    | n             | %    |       |                     |       |            |
| Fatores individuais     |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Idade                   |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| 60-69 anos              | 44              | 21,3 | 163           | 78,7 | 207   | 1,00                |       | 0,171      |
| ≥ 70 anos               | 49              | 27,2 | 131           | 71,8 | 180   | 1,39 (0,87-2,21)    |       |            |
| Sexo                    |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Masculino               | 49              | 30,8 | 110           | 69,2 | 159   | 1,00                |       | 0,009      |
| Feminino                | 44              | 19,3 | 184           | 80,7 | 228   | 1,86 (1,16-2,98)    |       |            |
| Cor de pele             |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Branca/amarela          | 19              | 31,1 | 42            | 68,9 | 61    | 1,00                |       | 0,156      |
| Parda/negra             | 74              | 22,7 | 252           | 77,3 | 326   | 1,54 (0,84-2,80)    |       |            |
| ECA*                    |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| II                      | 14              | 17,3 | 67            | 82,7 | 81    | 1,00                |       | 0,316      |
| DI                      | 31              | 24,8 | 94            | 75,2 | 125   | 0,63 (0,31-1,28)    |       |            |
| DD                      | 35              | 25,9 | 100           | 74,1 | 135   | 0,60 (0,30-1,19)    |       |            |
| Fatores socioeconômicos |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Estado civil            |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Com companheiro         | 59              | 29,8 | 139           | 70,2 | 198   | 1,00                |       | 0,007      |
| Sem companheiro         | 34              | 18,0 | 155           | 82,0 | 189   | 1,93 (1,20-3,13)    |       |            |
| Escolaridade*           |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| ≥ 4 anos                | 19              | 26,4 | 53            | 73,6 | 72    | 1,00                |       | 0,640      |
| 0-3 anos                | 72              | 23,8 | 231           | 76,2 | 303   | 1,15 (0,64-2,07)    |       |            |
| Aglomeração domicílio*  |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| < 1 pessoa/cômodo       | 80              | 24,2 | 251           | 75,8 | 331   | 1,00                |       | 0,839      |
| ≥ 1 pessoa/cômodo       | 12              | 25,5 | 35            | 74,5 | 47    | 0,93 (0,46-1,88)    |       |            |
| Bens materiais*         |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Possui                  | 86              | 24,2 | 269           | 75,8 | 355   | 1,00                |       | 0,840      |
| Não possui              | 6               | 26,1 | 17            | 73,9 | 23    | 0,90 (0,35-2,37)    |       |            |
| Trabalho*               |                 |      |               |      |       |                     |       |            |
| Trabalha                | 30              | 29,1 | 73            | 70,9 | 103   | 1,00                |       | 0,191      |
| Não trabalha            | 62              | 22,6 | 212           | 77,4 | 274   | 1,40 (0,84-2,34)    |       |            |
| Renda (média ± DP)      | 511,73±506,42   |      | 531,97±219,86 |      |       | 1,00                |       | 0,597      |
|                         |                 |      |               |      |       | 1,00 (0,99-1,00)    |       |            |

\*n&lt;387. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; ECA: enzima conversora da angiotensina.

**Tabela 2 – Distribuição dos idosos não hipertensos e hipertensos segundo fatores comportamentais, metabólicos e de saúde (Ibiaí, MG)**

|                                         | Não Hipertensos |      | Hipertensos |      | Total | OR <sub>bruta</sub> | IC 95% | Valor de p |
|-----------------------------------------|-----------------|------|-------------|------|-------|---------------------|--------|------------|
|                                         | n               | %    | n           | %    |       |                     |        |            |
| <b>Hábitos comportamentais</b>          |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Frutas*                                 |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Mais de 3x/dia                          | 11              | 22,0 | 39          | 78,0 | 50    | 1,00                |        |            |
| Menos de 3x/dia                         | 73              | 24,0 | 231         | 76,0 | 304   | 0,89 (0,43-1,83)    |        | 0,756      |
| Hortaliças*                             |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Mais de 3x/dia                          | 15              | 25,0 | 45          | 75,0 | 60    | 1,00                |        |            |
| Menos de 3x/dia                         | 69              | 23,5 | 225         | 76,5 | 294   | 1,09 (0,57-2,07)    |        | 0,800      |
| Consumo de sal*                         |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Uma porção/dia                          | 51              | 19,8 | 206         | 80,2 | 257   | 1,00                |        |            |
| Mais de uma porção/dia                  | 33              | 34,4 | 63          | 65,6 | 96    | 0,47 (0,28-0,80)    |        | 0,004      |
| Etilismo*                               |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Não consome álcool                      | 50              | 22,4 | 173         | 77,6 | 223   | 1,00                |        |            |
| Consome álcool                          | 15              | 34,1 | 29          | 65,9 | 44    | 0,56 (0,28-1,12)    |        | 0,099      |
| Tabagismo*                              |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Não fumante                             | 48              | 21,2 | 178         | 78,8 | 226   | 1,00                |        |            |
| Fumante                                 | 44              | 28,0 | 113         | 72,0 | 157   | 0,69 (0,43-1,11)    |        | 0,126      |
| Atividade física*                       |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Ativo                                   | 22              | 24,2 | 69          | 75,8 | 91    | 1,00                |        |            |
| Não ativo                               | 69              | 24,2 | 216         | 75,8 | 285   | 1,00 (0,57-1,73)    |        | 0,995      |
| <b>Condições metabólicas e de saúde</b> |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| RCQ*                                    |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Normal                                  | 41              | 37,6 | 68          | 62,4 | 109   | 1,00                |        |            |
| Alterada                                | 52              | 19,9 | 209         | 80,1 | 261   | 2,42 (1,48-3,96)    |        | 0,000      |
| IMC*                                    |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Normal                                  | 55              | 29,6 | 131         | 70,4 | 186   | 1,00                |        |            |
| Alterado                                | 31              | 18,8 | 134         | 81,2 | 165   | 1,81 (1,10-3,00)    |        | 0,019      |
| Colesterol*                             |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Desejável                               | 42              | 25,5 | 123         | 74,5 | 165   | 1,00                |        |            |
| Risco                                   | 40              | 26,7 | 110         | 73,3 | 150   | 0,94 (0,57-1,55)    |        | 0,807      |
| HDL*                                    |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Desejável                               | 35              | 31,0 | 78          | 69,0 | 113   | 1,00                |        |            |
| Risco                                   | 44              | 23,5 | 143         | 76,5 | 187   | 1,46 (0,86-2,46)    |        | 0,156      |
| LDL*                                    |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Desejável                               | 40              | 26,1 | 113         | 73,9 | 153   | 1,00                |        |            |
| Risco                                   | 39              | 26,5 | 108         | 73,5 | 147   | 0,98 (0,59-1,64)    |        | 0,939      |
| Triglicerídeos*                         |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Desejável                               | 38              | 30,4 | 87          | 69,6 | 125   | 1,00                |        |            |
| Risco                                   | 43              | 23,1 | 143         | 76,9 | 186   | 1,45 (0,87-2,42)    |        | 0,151      |
| TFG*                                    |                 |      |             |      |       |                     |        |            |
| Normal                                  | 38              | 30,4 | 87          | 69,6 | 125   | 1,00                |        |            |
| Alterada                                | 43              | 23,1 | 143         | 76,9 | 186   | 1,45 (0,87-2,42)    |        | 0,151      |

\*n < 387. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TFG: taxa de filtração glomerular.

**Tabela 3 – Resultados da análise de regressão logística múltipla hierarquizada (Ibiaí, MG)**

| <b>Bloco 1 – Individuais<sup>1</sup></b>            |                 | <b>Modelo 1</b>           |                              |               |                                   |
|-----------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|------------------------------|---------------|-----------------------------------|
|                                                     |                 | <b>Bloco 1</b>            |                              |               |                                   |
|                                                     |                 | <b>OR<sub>bruta</sub></b> | <b>OR<sub>ajustada</sub></b> | <b>IC 95%</b> | <b>Valor de p</b>                 |
|                                                     |                 |                           |                              |               | <b>χ<sup>2</sup><sub>HL</sub></b> |
| Sexo                                                |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Masculino       | 1,00                      | 1,00                         |               | 0,402                             |
|                                                     | Feminino        | 1,39                      | 1,88                         | (1,17-3,02)   | 0,009                             |
| <b>Bloco 2 – Socioeconômicos<sup>2</sup></b>        |                 | <b>Modelo 2</b>           |                              |               |                                   |
|                                                     |                 | <b>Blocos 1 e 2</b>       |                              |               |                                   |
| Sexo                                                |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Masculino       |                           | 1,00                         |               | 0,567                             |
|                                                     | Feminino        |                           | 1,59                         | (0,97-2,63)   | 0,067                             |
| Estado civil                                        |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Com companheiro | 1,00                      | 1,00                         |               | 0,032                             |
|                                                     | Sem companheiro | 1,93                      | 1,73                         | (1,05-2,86)   |                                   |
| <b>Bloco 4 – Metabólicas e de saúde<sup>3</sup></b> |                 | <b>Modelo 3</b>           |                              |               |                                   |
|                                                     |                 | <b>Blocos 1, 2 e 4</b>    |                              |               |                                   |
| Sexo                                                |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Masculino       |                           | 1,00                         |               | 0,561                             |
|                                                     | Feminino        |                           | 1,03                         | (0,52-2,02)   | 0,941                             |
| Estado civil                                        |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Com companheiro |                           | 1,00                         |               | 0,126                             |
|                                                     | Sem companheiro |                           | 1,59                         | (0,88-2,89)   |                                   |
| RCQ                                                 |                 |                           |                              |               |                                   |
|                                                     | Normal          | 1,00                      | 1,00                         |               | 0,050                             |
|                                                     | Alterada        | 2,42                      | 2,01                         | (1,00-4,04)   |                                   |

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; χ<sup>2</sup><sub>HL</sub>: teste de Hosmer-Lemeshow; RCQ: relação cintura-quadril.

<sup>1</sup>Ajustado pelas variáveis individuais entre si; <sup>2</sup>ajustado pelos fatores individuais; <sup>3</sup>ajustado pelos fatores pessoais e socioeconômicos.

Nossos achados corroboram os de outro estudo epidemiológico brasileiro que demonstrou uma prevalência de HAS em torno de 65% em idosos, com maior prevalência entre as mulheres com idade acima de 75 anos, podendo chegar a 80%.<sup>15</sup> Nesta presente investigação, esta condição clínica foi semelhante à observada em outros estudos populacionais.<sup>9,16</sup>

A maior chance de apresentação de HAS foi verificada entre as mulheres (p = 0,009). A literatura destaca uma

maior prevalência de HAS entre mulheres idosas quando comparadas a homens da mesma faixa etária.<sup>9</sup> Um estudo prévio já havia demonstrado esta maior probabilidade de associação com a HAS.<sup>17</sup> Até a menopausa, as mulheres são hemodinamicamente mais jovens do que os homens de mesma idade e, desta forma, menos vulneráveis às elevações da PA. Contudo, após a menopausa e devido ao ganho de peso e às alterações hormonais, as mulheres tornam-se mais vulneráveis ao aumento da PA.<sup>18</sup>

Apesar da relação direta e linear da PA com o aumento da idade, esta não se manteve associada, possivelmente pelo fato da faixa etária nesta população investigada ter sido mais homogênea. A literatura destaca uma maior chance de HAS em negros.<sup>19</sup> No presente estudo, a cor de pele não se mostrou associada com a HAS, o que foi comparável com outro estudo que incluiu esta variável em suas análises.<sup>17</sup> Isto demonstra que ainda não se conhece com exatidão o impacto que a miscigenação brasileira apresenta sobre a HAS. Em um recente estudo sobre a ancestralidade genômica em nosso país, observou-se que o genoma brasileiro é muito mais uniforme do que era esperado devido à grande mistura racial ocorrida nos dois últimos séculos.<sup>20</sup>

Ao ser controlada pelos fatores socioeconômicos, a variável sexo perdeu a sua força de associação ( $p = 0,067$ ), ao passo que o estado civil ( $p = 0,032$ ) se mostrou estatisticamente significativo. Há poucos estudos correlacionando especificamente o estado civil com a HAS.<sup>21,22</sup> No presente estudo, os idosos sem companheiro apresentaram uma maior chance de HAS e uma das possíveis explicações pode ser o fato de que o idoso que vive sozinho apresenta uma maior probabilidade de ter distúrbios emocionais, o que influencia o aumento da PA.<sup>23</sup> Entretanto, vale destacar que em outro estudo, a maior chance de HAS esteve entre os casados ou que viviam com companheiro(a).<sup>17</sup>

A RCQ passou a apresentar uma correlação positiva ( $p = 0,050$ ) com a HAS. São poucos os estudos que investigam especificamente a relação entre diferentes indicadores de gordura (corporal e/ou abdominal) com a HAS.<sup>24,25</sup> O excesso de peso entre as pessoas idosas ainda é uma realidade, especialmente entre as mulheres.<sup>26</sup> Munaretti et al.<sup>24</sup> publicaram o primeiro estudo de base populacional e domiciliar a verificar uma associação entre HAS e indicadores antropométricos de gordura (corporal e abdominal) em idosos brasileiros. No estudo, os indicadores antropométricos de gordura (corporal e abdominal) mostraram-se associados à HAS, corroborando os resultados de outros estudos realizados com indivíduos de diferentes populações e grupos etários, nos quais foi constatado que o excesso de gordura, independentemente do indicador antropométrico utilizado, é um dos principais fatores de risco para HAS.<sup>27-29</sup> Apesar de não haver um consenso sobre os critérios e valores mais adequados para definir obesidade entre idosos, o IMC ainda é o indicador mais utilizado em estudos epidemiológicos nesta faixa etária.<sup>28</sup> Entretanto, alguns autores têm sugerido que o IMC por

si só não é suficiente para identificar a associação entre a gordura corporal e a HAS.<sup>30</sup>

Em um estudo realizado com 9.936 homens e 12.154 mulheres com idades entre 45 a 79 anos, os indicadores RCQ e IMC apresentaram, de forma similar, uma associação com a HAS.<sup>28</sup> Tal fato pode ser provavelmente explicado pelas alterações fisiológicas que ocorrem nos indivíduos obesos, como por exemplo, a ativação do sistema nervoso simpático, do SRA, da disfunção endotelial e da resistência à insulina (aumentando a reabsorção tubular de sódio).<sup>28</sup> Destaca-se que a predominância da obesidade tende a ser maior nas classes socioeconômicas mais baixas, como foi o caso desta população investigada.<sup>30</sup>

O fato das outras variáveis do estudo não terem apresentado força de associação com a HAS talvez se deva ao tamanho da amostra e às possibilidades de vieses de seleção e/ou informação envolvendo fatores de confusão e achados ocasionais da análise, que constituem limitações de estudos observacionais em geral.

## Conclusão

Apesar da variante polimórfica da ECA não ter mostrado influência sobre a prevalência da HAS em idosos, fatores de risco como sexo feminino, estado civil (ausência de companheiro) e fatores de risco modificáveis, como consumo excessivo de sal e alterações da RCQ e peso corporal, mostraram associação com esta condição. O estudo propõe a adoção de um estilo de vida saudável para a prevenção da doença, uma vez que fatores modificáveis se correlacionaram significativamente à HAS. Além disso, pesquisas que abordem esta questão em grupos populacionais de maior risco são fundamentais para melhorar o conhecimento de polimorfismos genéticos na etiologia da doença.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro BB, Santos Neto PE, Nascimento JE, Santos SHS, Martins AMEBL; Obtenção de dados: Ribeiro BB, Santos Neto PE, Nascimento JE, Andrade JMO, Paraíso AF, Martins AMEBL; Análise e interpretação dos dados: Ribeiro BB, Santos Neto PE, Nascimento JE, Andrade JMO, Paraíso AF, Santos SHS, Silveira MF, Martins AMEBL; Análise estatística: Ribeiro BB, Nascimento JE, Silveira MF, Martins AMEBL; Redação do manuscrito: Ribeiro BB, Santos Neto PE, Andrade JMO, Paraíso AF, Martins

AMEBL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ribeiro BB, Santos Neto PE, Andrade JMO, Paraíso AF, Santos SHS, Silveira MF, Martins AMEBL.

### 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

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) – Universidade Estadual de Montes Claros.

## Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Censo demográfico 2010: famílias e domicílios (resultados da amostra). Rio de Janeiro; 2011. [Acesso em 2014 dez 16]. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br>
2. Silva ST, Ribeiro RC. Leading causes of the elderlies hospitalization due to cardiovascular diseases into the UCOR. *Arq Ciênc Saúde*. 2012;19(3):65-70.
3. Franco R, Habermann F. Revisão / atualização em hipertensão arterial: hipertensão arterial na terceira idade – importância clínica, diagnóstico e tratamento. *J Bras Nefrol*. 1997;19(1):84-8.
4. Rondinelli E, Moura Neto RS. Future perspectives: the paper of genetics in the boarding of a hypertensive person. *Rev SOCERJ*. 2003;16(1):77-83.
5. van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, Deinum J, Sayed-Tabatabaei FA, Yazdanpanah M, et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. *J Hypertens*. 2007;25(3):565-70.
6. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem*. 1991;266(23):15377-83.
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6.
8. Almada BV, Braun V, Nassur BA, Ferreira TS, Paula F, Morelato RL. Association of hypertension with polymorphism of angiotensin converting enzyme in elderly persons. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8(4):320-2.
9. Zaitune MP, Barros MB, Cesar CL, Carandina L, Goldbaum M. [Arterial hypertension in the elderly: prevalence, associated factors, and control practices in Campinas, São Paulo, Brazil]. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(2):285-94.
10. Cipullo J, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cação JC, Loureiro AA, et al. [Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
11. Petersen LC, Chinazzo H, Saldanha C, Basso M, Garcia P, Bartyholomay E, et al. Cardiovascular risk factors and comorbidities in cardiology outpatient in the metropolitan region of Porto Alegre, RS. *Revista da AMRIGS (Porto Alegre)*. 2011;55(3):217-23.
12. Vinholes DB, Assunção MC, Neutzling MB. [Frequency of healthy eating habits measured by the 10 Steps to Healthy Eating score proposed by the Ministry of Health: Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(4):791-9.
13. Firmo JO, Uchoa E, Lima-Costa MF. [The Bambui Health and Aging Study (BHAS): factors associated with awareness of hypertension among older adults]. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):512-21.
14. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas JR, Forrester T et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs African descent. *BMC Med*. 2005;3:2.
15. Muraro AP, dos Santos DF, Rodrigues PR, Braga JU. [Factors associated with self-reported systemic arterial hypertension according to VIGITEL in 26 Brazilian capitals and the Federal District in 2008]. *Cien Saude Colet*. 2013;18(5):1387-98.
16. Andrade C. Estrutura genética e desequilíbrio de ligação em africanos, ameríndios e remanescentes de quilombos brasileiros estimados por novos STRs-X. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo; 2013.
17. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy Fde S, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *Plos One*. 2011;6(2):e17063.
18. Tobe SW, Kiss A, Szalai JP, Perkins N, Tsigoulis M, Baker B. Impact of job and marital strain on ambulatory blood pressure results from the double exposure study. *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1046-51.
19. Lipowicz A, Lopuszanska M. Marital differences in blood pressure and the risk of hypertension among Polish men. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(5):421-7.
20. Lindeman S, Hamalainen J, Isometsa E, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, et al. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5,993 adults. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(3):178-84.
21. Gryglewska B, Grodzicki T, Kocemba J. Obesity and blood pressure in the elderly free-living population. *J Hum Hypertens*. 1998;12(9):645-7.
22. Redón J, Cea-Calvo L, Moreno B, Monereo S, Gil-Guillén V, Lozano JV, et al; investigators of the PREV-ICTUS Study. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly. *J Hypertens*. 2008;26(9):1757-64.
23. Stevens J. Impact of age on association between weight and mortality. *Nutr Rev*. 2000;58(5):129-37.
24. Munaretti DB, Barbosa AR, Marucci MF, Lebrão ML. Hipertensão arterial referida e indicadores antropométricos de gordura em idosos. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):25-30.
25. Sarno F, Monteiro CA. [Relative importance of body mass index and waist circumference for hypertension in adults]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(5):788-96.
26. Redón J, Cea-Calvo L, Moreno B, Monereo S, Gil-Guillén V, Lozano JV, et al; investigators of the PREV-ICTUS Study. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly. *J Hypertens*. 2008;26(9):1757-64.
27. Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997;13(9):795-803.
28. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22 090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. *J Hypertens*. 2004;22(11):2067-74.
29. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
30. Organización Panamericana de la Salud. (OPS/OMS). La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud pública – Washington DC; 2000. (Publicación Científica n° 576).

## Quem São os Super-Respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

### *Who Are the Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy?*

Eduardo Arrais Rocha,<sup>1</sup> Francisca Tatiana Moreira Pereira,<sup>1</sup> Ana Rosa Pinto Quidute,<sup>1</sup> José Sebastião Abreu,<sup>1</sup> José Wellington Oliveira Lima,<sup>2</sup> Carlos Roberto M. Rodrigues Sobrinho,<sup>1</sup> Maurício Ibrahim Scanavacca<sup>3</sup>

Universidade Federal do Ceará (UFC)<sup>1</sup>, Fortaleza, CE; Universidade Estadual do Ceará (UECE)<sup>2</sup>, Fortaleza, CE; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)<sup>3</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Pacientes submetidos à ressincronização cardíaca podem evoluir com padrões de resposta acima do esperado, com normalização dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos.

**Objetivo:** Analisar as características clínicas e ecocardiográficas desta população de super-respondedores, comparando-as com os demais pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

**Métodos:** Estudo de coorte observacional, prospectivo, envolvendo 146 pacientes, consecutivamente submetidos a implantes de ressincronizador cardíaco. Para comparação das variáveis, foram realizados o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney. Foram considerados super-respondedores os pacientes com fração de ejeção > 50 % e classe funcional I/II (*New York Heart Association*) após 6 meses da terapia de ressincronização cardíaca.

**Resultados:** A idade média foi de  $64,8 \pm 11,1$  anos, sendo 69,8% do sexo masculino, com mediana da fração de ejeção de 29%, sendo 71,5% com bloqueio de ramo esquerdo, 12% com bloqueio de ramo direito associado a bloqueios divisionais; 16,3% com marca-passo cardíaco definitivo, 29,3% com miocardiopatia isquêmica, 59,4% com miocardiopatia dilatada e 11,2% com miocardiopatia chagásica. Foram observados 24 (16,4%) super-respondedores, sendo que 13 (8,9%) apresentaram normalização da fração de ejeção, dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo e da classe funcional. Quando comparados com os pacientes não super-respondedores, em relação às características pré-implante, os super-respondedores apresentaram-se mais no sexo feminino (58,3% vs. 22,8%;  $p = 0,002$ ), maior índice de massa corporal (26,8 vs. 25,5;  $p = 0,013$ ), maior fração de ejeção basal (31,0 vs. 26,9;  $p = 0,0003$ ) e menores diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (65,9 mm vs. 72,6 mm;  $p = 0,0032$ ). Dez pacientes (41,6% dos super-respondedores) com bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional evoluíram como super-respondedores, entretanto apenas um paciente com doença de Chagas e apenas na primeira avaliação.

**Conclusões:** Os super-respondedores apresentaram cardiopatia de base menos avançada e sem diferenças em relação ao tipo de distúrbio de condução basal. Pacientes com bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional, mas sem cardiopatia chagásica podem também evoluir como super-respondedores. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):61-69)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca Congestiva, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Ecocardiografia, Desfibriladores Implantáveis.

### Abstract

**Background:** Patients submitted to cardiac resynchronization may develop response patterns that are higher than expected, with normalization of clinical and echocardiographic parameters.

**Objective:** To analyze the clinical and echocardiographic characteristics of this population of super-responders, comparing them with the other patients submitted to cardiac resynchronization therapy.

**Methods:** A prospective, observational cohort study involving 146 patients consecutively submitted to cardiac resynchronization implants. Fisher's exact test and Mann-Whitney test were performed to compare the variables. Patients with ejection fraction > 50% and functional class I/II (*New York Heart Association*) were considered super-responders after 6 months of cardiac resynchronization therapy.

**Correspondência:** Eduardo Arrais Rocha

Av. Padre Antônio Tomás, 3.535/1.301. CEP: 60192-120, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: eduardoa@cardiol.br; eduardoarraisrocha@gmail.com

**Results:** Mean age was  $64.8 \pm 11.1$  years, with 69.8% of males, with a median ejection fraction of 29%, 71.5% with left bundle-branch block, 12% with right bundle-branch block associated with hemiblocks; 16.3% wearing a definitive cardiac pacemaker, 29.3% with ischemic cardiomyopathy, 59.4% with dilated cardiomyopathy, and 11.2% with Chagasic cardiomyopathy. Twenty-four (16.4%) super-responders were observed, and 13 (8.9%) showed normalization of the ejection fraction, left ventricular diastolic diameters and functional class. When compared to the non-super-responder patients, in relation to the pre-implantation characteristics, the super-responders were more often females (58.3% vs. 22.8%,  $p = 0.002$ ), had higher body mass index (26.8 vs. 25.5,  $p = 0.013$ ), higher baseline ejection fraction (31.0 vs. 26.9,  $p = 0.0003$ ), and lower left ventricular diastolic diameters (65.9 mm vs. 72.6 mm,  $p = 0.0032$ ). Ten patients (41.6% of super-responders) with right bundle-branch block and hemiblock progressed to super-responders, although there was only one patient with Chagas' disease among them, and only at the first assessment.

**Conclusions:** Super-responders had less advanced heart disease at baseline and no differences regarding the type of conduction disorder at baseline. Patients with right bundle-branch block and hemiblock, but without Chagasic heart disease may also progress as super-responders. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):61-69)

**Keywords:** Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy; Echocardiography; Defibrillators, Implantable.

(Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

## Introdução

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) tem mostrado bons resultados no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em pacientes com distúrbio de condução, disfunção ventricular esquerda acentuada e classes funcionais (CF) II, III e IV ambulatorial da *New York Heart Association* (NYHA), sendo incluída como classe I e maior Nível de Evidência científica nas diversas diretrizes de implantes de dispositivos cardíacos e de ICC.<sup>1</sup>

Entretanto, 30 a 40% dos pacientes podem não apresentar boa evolução após a TRC, sendo denominado não respondedores. A classificação de respondedores e não respondedores é muito heterogênea nos diversos trabalhos realizados.<sup>2</sup> Estão em questão os fatos de ainda não se dispor de um critério de definição de resposta adequado à TRC e de não ser possível definir os fatores preditores de resposta com precisão e consenso.<sup>2,3</sup>

Alguns autores descreveram grupos de pacientes que evoluíram com respostas acima do esperado, com normalização da função ventricular esquerda, da CF e dos diâmetros ventriculares, sendo denominados de hiper-respondedores ou Super-Respondedores (SRR), variando entre 9 a 21% nos diversos trabalhos.<sup>4-6</sup> As características desses pacientes tem sido motivo de estudos, sendo a super-resposta interpretada como uma possível miocardiopatia induzida pelo dissincronismo cardíaco, provocada pelo distúrbio de condução intra-ventricular.<sup>7</sup> Preditores de super-resposta são sexo feminino, cardiopatia não isquêmica (cardiopatia chagásica não incluída) e Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE).<sup>8</sup>

Este estudo teve como objetivo analisar as características clínicas e ecocardiográficas de uma coorte de pacientes submetidos a implantes de ressincronizador cardíaco que

evoluíram como SRR, comparando-os com os demais pacientes implantados no mesmo período.

## Métodos

Tratou-se de um estudo prospectivo, observacional, unicêntrico, de uma coorte de 146 pacientes consecutivamente submetidos a implantes de ressincronizadores cardíacos, em um hospital universitário terciário no período de 3 anos. Foram excluídos da análise apenas os pacientes que não conseguiram sucesso no implante do eletrodo no seio coronário.

As indicações de implantes foram para pacientes com Fração de Ejeção (FE)  $\leq 35\%$ , CF III ou IV ambulatorial (NYHA), distúrbio intraventricular de condução com largura do QRS  $\geq 120$  ms e tratamento otimizado para ICC.

Os pacientes foram divididos em dois grupos após análise clínica e ecocardiográfica no primeiro ano. O Grupo I era de SRR e o Grupo II de Não Super-Respondedores (NSRR). Os pacientes que evoluíram a óbito antes do término do protocolo foram considerados como do Grupo II. Os pacientes que não mantiveram o padrão definido como SRR durante o segundo ano de avaliação, foram mantidos no Grupo I e suas características foram analisadas. Não ocorreram perdas de seguimento nos dois grupos.

Pacientes em CF I ou II e FE  $\geq 50\%$  após 6 meses de implante foram considerados SRR.<sup>5</sup>

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica no primeiro ano (6 a 12 meses) do implante e no segundo ano (18 a 24 meses), além de retornos clínicos a cada 4 meses para otimização terapêutica e programação dos dispositivos implantados. As características dos pacientes incluídos são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das variáveis basais

| Variáveis basais              | Resultados    |
|-------------------------------|---------------|
| Sexo masculino                | 69,8%         |
| Sexo feminino                 | 30,2%         |
| Idade                         | 64,8 ± 11,1   |
| CF III                        | 68,1%         |
| CF IV                         | 31,9%         |
| Uso de betabloqueador         | 88,7%         |
| Uso de IECA                   | 97,4%         |
| Uso de altas dose diuréticos  | 31,9%         |
| IMC                           | 25,8 ± 4,1    |
| Caquexia cardíaca             | 6,36%         |
| Número de internações prévias | 108           |
| Pelo menos 1 internação       | 64,3%         |
| Cardiopatía chagásica         | 11,2%         |
| Cardiopatía isquêmica         | 29,3%         |
| Cardiopatía dilatada          | 59,4%         |
| Eixo do QRS direita           | 1,8%          |
| Eixo do QRS esquerda          | 87,0%         |
| Eixo normal                   | 10,1%         |
| Largura do QRS prévio         | 160ms         |
| Largura do QRS pós-implante   | 140ms         |
| Delta do QRS                  | 28,6 ± 24,8   |
| Fibrilação atrial             | 12%           |
| BRE                           | 71,55%        |
| BRD com bloqueios divisionais | 12%           |
| Ritmo de marca-passo          | 16,3%         |
| Portador de marca-passo       | 28,3%         |
| Fração de ejeção              | 29%           |
| DD, grau                      |               |
| IV                            | 11,8%         |
| III                           | 29,7%         |
| II                            | 23,7%         |
| I                             | 34,6%         |
| IM leve                       | 50,4%         |
| IM moderada                   | 30,4%         |
| IM severa                     | 15,6%         |
| Disfunção de VD               | 20,9%         |
| DDVE                          | 70 mm         |
| PA sistólica                  | 115 ± 17 mmHg |
| PA diastólica                 | 70 mmHg       |
| Veia posterolateral           | 45,4%         |
| Veia anterolateral            | 52,5%         |
| Dissincronismo*               | 80, 4%        |
| Creatinina                    | 1,1 mg / dL   |
| CDI                           | 54,2%         |

As larguras do QRS pré e pós-implante, o tamanho da onda R na derivação V1 nos pacientes com BRE, a fração de ejeção e o DDVE foram expressos em medianas (variáveis não normais). A idade e o IMC foram apresentados em médias com desvio padrão. \*Dissincronismo analisado em 46 pacientes. CF: classe funcional; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; DD: disfunção diastólica; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial

As larguras do QRS pré e pós-implante, o tamanho da onda R na derivação V1 nos pacientes com BRE, a fração de ejeção e o DDVE foram expressos em medianas (variáveis não normais). A idade e o IMC foram apresentados em médias com desvio padrão. \*Dissincronismo analisado em 46 pacientes. CF: classe funcional; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; DD: disfunção diastólica; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial.

### Variáveis analisadas

Foram analisadas as seguintes variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas: variáveis clínicas – idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), presença de caquexia cardíaca, CF da NYHA, cardiopatía de base, veia cardíaca em que o eletrodo do Ventrículo Esquerdo (VE) foi posicionado, concentrações plasmáticas de creatinina, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, uso de altas doses de diuréticos de alça ( $\geq 80$  mg ao dia de furosemida), internações por ICC; variáveis eletrocardiográficas – presença de fibrilação atrial, tipo de bloqueio, ritmo de marca-passo cardíaco, presença de Bloqueio Atrioventricular (BAV) de primeiro grau, duração do QRS, medida do estreitamento do QRS aferida após o implante (delta do QRS), eixo do QRS no plano frontal, antes e após o implante; variáveis ecocardiográficas: diâmetros diastólicos e sistólicos do VE, FE pelo método de Simpson, grau de disfunção diastólica de I a IV, grau de insuficiência mitral de I a III, presença de disfunção de ventrículo direito, presença e tipo de dissincronismo cardíaco.

Foram seguidas as normas das diretrizes americanas de ecocardiografia, para análise dos parâmetros ecocardiográficos e dos parâmetros de dissincronismo.<sup>9,10</sup> As recomendações para estudos clínicos envolvendo ecocardiografia foram rigorosamente seguidas, de acordo com esta específica diretriz americana.<sup>10</sup> Foi utilizado o aparelho de ecocardiografia da GE, modelo Vivid 7® (GE Healthcare, Fairfield, CT, USA). Os médicos realizadores dos exames estavam blindados em relação aos achados clínicos e ecocardiográficos prévios do paciente, e tinham experiência na avaliação de pacientes, como os incluídos no estudo.

As variáveis selecionadas para comporem os modelos representavam parâmetros relevantes, práticos

e convencionais na avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica de pacientes com miocardiopatia – várias já com demonstrações de relação positiva com a melhora clínica e/ou prognóstica.<sup>11</sup>

A análise da função sistólica foi realizada pelo método de Simpson, no modo bidimensional duas e quatro câmaras, seguida pela média. Os diâmetros ventriculares foram obtidos no modo M, segundo padronizações das diretrizes.<sup>10</sup> A função do ventrículo direito foi analisada de forma qualitativa, diferenciada entre a presença ou ausência de qualquer grau de disfunção.

A análise da função diastólica foi realizada pela avaliação do fluxo mitral (em repouso e após manobra de Valsalva), do Doppler tecidual, da velocidade de propagação do fluxo pelo modo M em cores, sendo classificada em quatro diferentes graus de disfunção diastólica (I para leve; II para moderado ou pseudonormal; III para acentuado ou padrão restritivo; e IV para grave ou padrão restritivo irreversível).

O grau de regurgitação mitral foi avaliado por meio do Doppler colorido, conforme o percentual de preenchimento do átrio esquerdo. No refluxo leve, o percentual era menor que 20%, no moderado entre 20% e 40%, e valores acima deste percentual foram considerados importantes. Neste contexto prático, o efeito Coanda foi interpretado como refluxo moderado, quando restrito à parede lateral do átrio e, como acentuado, quando estendia-se pelo polo superior do átrio esquerdo.

### Análise estatística

Realizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para classificação das variáveis normais. As variáveis creatinina, pressão arterial diastólica, comprimento da onda R, largura do QRS, FE e Diâmetro Diastólico ventrículo Esquerdo (DDVE) não tiveram distribuição normal.

O comportamento das variáveis de interesse foi comparado por meio dos teste de Mann-Whitney para as variáveis ordinais, discretas e contínuas, e o teste exato de Fisher e suas extensões, para as variáveis categóricas, com nível de significância de 5% para determinar os comportamentos estatisticamente diferentes nos dois grupos. Os dados foram analisados pelo programa de computação Stata/SE version 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e pelo R *software* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa clínica do hospital universitário, e todos os pacientes foram submetidos ao consentimento livre e esclarecido. O protocolo de estudo seguiu as normas éticas da declaração de Helsinki.

### Resultados

Ocorreram 30 óbitos durante o seguimento de  $34,0 \pm 17,9$  meses, o que representa 23,1% de mortalidade total. Analisando todos os pacientes em conjunto, 88,6% melhoraram pelo menos um grau na CF (NYHA); 51,7% reduziram o número de internações hospitalares por ICC; 50% melhoraram mais que 5% em valores absolutos na FE e 87% reduziram mais que 5 mm dos DDVE. Dos 46 pacientes avaliados para a presença de dissincronismo, 37 (80,4%) tinham algum grau de dissincronismo prévio; 35 (76%) intraventricular, 16 (34,7%) interventricular, 15 (32,6%) atrioventricular e 9 (19,5%) não tinham dissincronismo.

Foram observados 24 (16,3%) SRR (Grupo I) e 13 (8,8%) pacientes apresentaram normalização da FE, diâmetros diastólicos do VE e da CF. Quando comparados com os NSRR (Grupo II) em relação às características basais, pré-implante, pacientes do Grupo I tinham mais mulheres (58,3% vs. 22,8%;  $p = 0,002$ ), maior IMC (26,8 vs. 25,5;  $p = 0,013$ ), maior FE basal (31,0% vs. 26,9%;  $p = 0,0003$ ) e menor DDVE (65,9 mm x 72,6 mm;  $p = 0,0032$ ) (Tabelas 2 e 3).

Os SRR tinham uma maior incidência de dissincronismo pré-implante à nível de 10% de significância ( $p = 0,072$ ) e menor percentual de paciente em uso de altas doses de diuréticos de alça ( $p = 0,087$ ). Em relação ao tipo de cardiopatia, não ocorreram diferenças quando comparados os três tipos simultaneamente (cardiomiopatia dilatada – MCD, cardiomiopatia chagásica e cardiomiopatia isquêmica). Quando analisadas MCD vs. outras miocardiopatias em conjunto, os SRR mostraram uma maior incidência de MCD ( $p = 0,035$ ).

Dez pacientes (41,6% do total de SRR) com Bloqueio de Ramo Direito (BRD) e Bloqueio Divisional (BD) tornaram-se SRR, sem diferenças em relação aos pacientes com BRE próprio ou BRE induzido pela estimulação. Quando analisamos BRE próprio vs. BRD/BD e BRE induzido, os SRR mostraram menor incidência de BRE próprio ( $p = 0,043$ ).

**Tabela 2 – Comparação das variáveis numéricas entre o Grupo I, dos Super-Respondedores (SRR), e do Grupo II, dos Não Super-Respondedores (NSRR) pré-implante**

| Variável                    | Grupo I      | Grupo II     | Valor de p |
|-----------------------------|--------------|--------------|------------|
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )    | 26,8 ± 4,6   | 25,5 ± 3,9   | 0,013*     |
| Idades (anos)               | 65,2 ± 7,6   | 64,7 ± 11,9  | 0,994      |
| Largura do QRS              | 162,6 ± 20,0 | 166,2 ± 23,8 | 0,644      |
| Largura do QRS pós implante | 124,3 ± 13,7 | 129,7 ± 22,3 | 0,706      |
| Delta QRS                   | 38,1 ± 17,0  | 26,2 ± 26,0  | 0,673      |
| Fração de ejeção            | 31,0 ± 3,5   | 26,9 ± 5,1   | 0,0003*    |
| DDVE                        | 65,9 ± 8,3   | 72,6 ± 9,8   | 0,0032*    |
| Creatinina                  | 0,97 ± 0,2   | 1,2 ± 0,3    | 0,75       |
| Pressão diastólica          | 75,0 ± 9,7   | 70,8 ± 11,5  | 0,77       |
| Pressão sistólica           | 120,4 ± 18,9 | 113,7 ± 16,3 | 0,65       |

\*Variável significativa a nível de 5%. IMC: índice de massa corporal; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

**Tabela 3 – Comparação das variáveis categóricas nos entre o Grupo I, dos Super-Respondedores (SRR), e do Grupo II, dos Não Super-Respondedores (NSRR) pré-implante**

| Variável                            | Grupo I (%)           | Grupo II (%)         | Valor de p |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------|
| Feminino                            | 58,3                  | 22,8                 | 0,002*     |
| Caquexia                            | 8,3                   | 5,8                  | 0,645      |
| Chagas vs. outras cardiopatias      | 4,1 vs. 95,8          | 13,0 vs. 86,9        | 0,29       |
| MCD vs. outras cardiopatias         | 79,1 vs. 20,8         | 54,3 vs. 45,6        | 0,035*     |
| BRE/MP vs. BRD/BD                   | 87,5 vs. 12,5         | 88,0 vs. 11,9        | ≈ 1        |
| BRE vs. BRD/BD/MP                   | 54,1 vs. 45,8         | 76,0 vs. 23,9        | 0,043*     |
| BAV 1º grau                         | 42,6                  | 26,0                 | 0,160      |
| Fibrilação atrial                   | 16,6                  | 10,8                 | 0,483      |
| CF III vs. IV                       | 62,5 vs. 37,5         | 69,5 vs. 30,4        | 0,623      |
| Disfunção de VD                     | 22,7                  | 20,2                 | 0,775      |
| Grau de disfunção diastólica III/IV | 47,3                  | 33,3                 | 0,293      |
| Grau de IM I/II/III                 | 66,6 vs. 20,8 vs. 8,3 | 50 vs. 32,6 vs. 17,3 | 0,115      |
| Dissincronismo                      | 90                    | 75                   | 0,072†     |
| Internação por ICC                  | 62,5                  | 64,8                 | 0,815      |
| Veia coronária AL vs. PL            | 56,5 vs. 43,4         | 63,1 vs. 36,8        | 0,628      |
| Marca-passo prévio                  | 37,5                  | 26,0                 | 0,312      |
| Betabloqueador                      | 87,5                  | 89,1                 | 0,730      |
| IECA                                | 95,8                  | 97,8                 | 0,504      |
| ≥80 mg furosemida                   | 16,6                  | 35,8                 | 0,087†     |

\*Variável significativa a nível de 5%; † variável significativa a nível de 10%. MCD: miocardiopatia dilatada; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; MP: marcapasso; BRD: bloqueio de ramo direito; BD: bloqueios divisionais; BAV: bloqueio atrioventricular; CF: classe funcional; VD: ventrículo direito; IM: insuficiência mitral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AL: anterolateral; PL: posterolateral; IECA: inibidor da enzima de conversão.

No grupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica (11,2%) submetido à TRC, somente 15,3% tinham BRD/BD; 30,7% tinham ritmo de estimulação artificial e 54% tinham BRE. Somente um paciente com doença de Chagas evoluiu como SRR e de forma temporária, limitada à primeira avaliação.

Um paciente no grupo SRR perdeu comando do eletrodo do seio coronário durante o terceiro ano após implante, apresentando piora clínica e hemodinâmica. Após implante do novo eletrodo epicárdico, houve nova normalização da função ventricular esquerda e dos diâmetros diastólicos com 4 meses.

Dos 15 pacientes com completa normalização clínica e ecocardiográfica, somente dois foram observados tardiamente (no segundo ano de avaliação), enquanto entre os outros nove pacientes SRR, mas sem completa normalização de todos os parâmetros, cinco ocorreram tardiamente e dois de forma transitória, limitada ao primeiro ano de avaliação.

Em relação à função diastólica, dois pacientes desenvolveram grau II de disfunção diastólica e os demais, grau I. Todos os SRR evoluíram para grau I de insuficiência mitral. Nenhum paciente com completa normalização de FE, DDVE e CF migrou para o Grupo II durante o seguimento.

Três pacientes no SRR faleceram: um devido à câncer de mama, outro por infecção respiratória e outro foi transplantado por arritmia ventricular incessante e faleceu no pós-operatório.

## Discussão

Os SRR foram predominantemente pacientes do sexo feminino, com provável melhor estado nutricional, maior FE e menores DDVE. Pacientes com menor uso de altas doses de diuréticos de alça ( $\geq 80$  mg furosemida ao dia) e maior grau de dissincronismo pré-implante mostraram tendência a resultados estatísticos significativos, quando comparados aos NSRR.

A cardiopatia menos avançada tem mostrado melhores resultados na TRC, sendo evidenciados bons resultados nos estudos recentes com pacientes em CF II, e resultados desapontadores em subanálises de pacientes em CF IV, particularmente quando internados ou dependentes de drogas vasoativas. O resultado deste estudo corrobora o de outros que também demonstraram padrões de hiper-resposta em cardiopatias menos avançadas.<sup>5,6,12</sup>

No estudo MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*), em paciente com sintomas leves de insuficiência cardíaca, o sexo feminino, a ausência de infarto, o BRE, QRS  $> 150$  ms, IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> e reduzido volume atrial esquerdo foram preditores de SRR.<sup>8</sup> Nosso estudo incluiu um grupo de pacientes com ICC muito sintomática, com 64% dos pacientes já tendo sido internados por ICC descompensada recentemente. Estas diferenças nas características da população podem explicar algumas diferenças nos resultados observados.

Os pacientes com BRD + BD apresentaram super-resposta sem diferenças em relação ao BRE ou a pacientes com BRE induzido pela estimulação cardíaca. Quando analisamos o BRE convencional face dos demais padrões eletrocardiográficos (ramo direito e BRE induzido pelo MP), observamos menor chance dos SRR com BRE convencional. Tais resultados mostram diferenças em relação à literatura, que demonstra uma nítida vantagem do BRE clássico nos resultados da TRC. Entretanto, em relação a hiper-resposta ou super-resposta, os trabalhos não são consensuais nesta conclusão. Acreditamos que os pacientes do nosso estudo com BRD, por terem BD associados e QRS mais alargados (mediana de 160 ms), devem ter significativos graus de dissincronismo, o que poderia justificar a ausência de diferença. Outra razão pode ser em decorrência do menor número de pacientes analisados no nosso estudo, determinando uma limitação estatística.

Entretanto, em um estudo com 200 pacientes portadores de ICC, Haghighi et al.<sup>13</sup> avaliaram 110 pacientes com BRD com ou sem BD Anterossuperior Esquerdo (BDASE) e 90 pacientes com BRE. Dissincronia mecânica foi pesquisada por meio do Doppler tecidual ao ecocardiograma. Pacientes com BRD isolado apresentaram menor prevalência (33%) de dissincronia interventricular (definida por um atraso maior que 40 ms, nos intervalos de pré-ejeção aórtica e pulmonar) que pacientes com BRE (54%) ou BRD mais BDASE (50%), com significância estatística. Quanto à dissincronia intraventricular (definida por desvio padrão dos intervalos de pré-ejeção de 12 segmentos maior que 34 ms), esta foi mais prevalente nos pacientes com BRE (58%) do que naqueles com BRD (28%) ou BRD com BDASE (42%), com  $p < 0,001$ . A presença de dissincronia intraventricular, neste caso considerada importante preditora de resposta à ressincronização, não pôde ser correlacionada à presença do BD: pacientes com BRD, com ou sem BDASE, não demonstraram diferença estatística.<sup>13</sup>

Até o momento, a maior parte do volume de informações que se tem acumulado, referente ao papel da TRC no tratamento da ICC, provém de estudos que avaliaram pacientes predominantemente com BRE. Os pacientes com BRD tiveram pouca representatividade nos ensaios clínicos (menos de 15%) e, portanto, pouco se pode inferir de forma definitiva, quanto à eficácia da ressincronização neste cenário.<sup>14,15</sup> Nosso estudo demonstra que paciente com BRD quando associado a BD podem também apresentar-se como hiper-respondedores, especialmente na ausência de cardiopatia chagásica.

Apesar das mudanças induzidas pela dissincronia serem propostas como condição essencial para a resposta à ressincronização, o efeito desta terapia pode ser mediado por outras vias, como o grau prévio de disfunção diastólica e de dilatação ventricular.<sup>16</sup> O estudo multicêntrico PROSPECT (*Predictors of Response to cardiac Resynchronization Therapy*) não conseguiu correlacionar os diferentes tipos de dissincronismo, avaliados por 12 parâmetros ecocardiográficos, com a resposta à TRC, tendo como justificativas as variabilidades nas técnicas utilizadas e as formas de interpretação dos métodos.<sup>17</sup> No entanto, no subgrupo de SRR, o estudo PROSPECT demonstrou maior incidência de dissincronismo prévio, além de maior grupo de mulheres, cardiopatia não isquêmica e QRS mais largos.<sup>18</sup>

O remodelamento reverso do VE tem sido usado como padrão para definir resposta na maior parte dos novos estudos.<sup>2,19,20</sup> Pacientes com encurtamento do volume sistólico final do VE > 10%, em análises de 3 a 6 meses, seriam considerados respondedores; maior que 15%, hiper-respondedores; e abaixo de 10%, não respondedores, com sensibilidade de 70% e especificidade de 70% em prever mortalidade total. Para mortalidade cardíaca, a sensibilidade foi de 87% e a especificidade de 69%. Outros estudos usaram o volume sistólico final do VE > 30% para definir SRR e, mais classicamente, a normalização da FE<sup>12</sup> associada à redução na CF.<sup>5</sup>

Quando se comparou a MCD vs. outras cardiopatias, observou-se, como descrito na literatura, maior chance de hiper-resposta na MCD. O grau de fibrose observado em pacientes com miocardiopatia isquêmica e chagásica poderia explicar tais achados. Porém, estes pacientes não foram submetidos previamente à avaliação de viabilidade cardíaca ou exames de ressonância magnética nuclear para confirmar tal hipótese. A cardiopatia chagásica tem sido implicada como menor grau de resposta na TRC,

provavelmente relacionada a maior gravidade própria desta cardiopatia e maior incidência de BRD.<sup>21</sup> Em nosso estudo, 15,3% dos pacientes com doença de Chagas incluídos tinham BRD, e somente um evoluiu como SRR e de forma transitória.

As razões para melhores respostas para o sexo feminino no grupo submetido à TRC e de melhores resultados para o sexo masculino para o grupo submetidos a implantes de desfibrilador interno têm levantado discussões na literatura, sem conclusões definitivas. Observamos também maior IMC no grupo de SRR, o que poderia refletir melhor estado nutricional e consequentemente cardiopatia menos avançada, mas as diferenças numéricas apresentadas são clinicamente difíceis de serem valorizadas, podendo ser reflexos de pequenas variações de retenção volêmica.

O uso de altas doses de diuréticos de alça tem se mostrado ser um marcador de gravidade na miocardiopatia, inclusive no grupo de pacientes submetidos à TRC, quando analisada antes do implante e também 1 ano após à TRC.<sup>22</sup> A presença de uma maior incidência no grupo de NSRR pode refletir este aspecto.

Em relação ao tempo de normalização da função cardíaca, a maior parte dos SRR apresentaram estes resultados no primeiro ano, tendo uma pequena taxa evoluído com leve piora nos parâmetros no segundo ano. Portanto, o padrão de SRR ocorre mais frequentemente nos primeiros 12 meses após a TRC, achado também observado em outros estudos.<sup>23</sup>

A possibilidade de normalização da função cardíaca em 15 a 20% dos paciente submetidos à TRC tem sido uma achado intrigante e animador, considerando serem pacientes graves, e com prognóstico ruim a médio e longo prazo.<sup>7</sup> Cay et al.<sup>24</sup> demonstraram a recorrência da miocardiopatia e piora da função ventricular no grupo dos SRR quando a estimulação multissítio foi desligada. Assim, faz-se necessário analisar com maior profundidade o grupo de hiper ou SRR. Eles podem representar um importante alvo na TRC, constituindo a possibilidade de cura em um subgrupo de pacientes.

## Limitações

O estudo foi unicêntrico, envolveu uma população não volumosa de 147 pacientes submetidos à TRC e analisou 24 (16,3%) SRR. Não foram realizadas análise intra e interobservadores nas mensurações das variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

A análise de dissincronia foi realizada apenas em 46 pacientes, sem a possibilidade de análise estatística de subgrupos. Não foram realizados ajustes do intervalo atrioventricular (AV) pelo ecocardiograma após o implante. Não foram realizadas avaliações de viabilidade ou fibrose pela ressonância magnética antes do implante. Novas técnicas ecocardiográficas, como o *strain*, não foram avaliadas. Pacientes com BRD isolados não foram incluídos na análise. O estudo não teve poder estatístico de análises de mortalidade entre os grupos estudados.

## Conclusão

Os super-respondedores representaram 16,4% dos pacientes submetidos à terapia de resincronização cardíaca, sendo 8,9% com normalização da classe funcional, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção. Estes pacientes apresentavam cardiopatia de base menos avançada e sem diferenças em relação ao tipo de distúrbio de condução basal.

Pacientes com bloqueio de ramo direito associado a bloqueios divisionais esquerdos podem também evoluir com super-resposta. A cardiopatia chagásica teve menor probabilidade de super-resposta, mesmo com bloqueio do ramo esquerdo.

## Referências

1. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, Dimarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1297-313.
2. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-6.
3. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Viloria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007;115(16):2136-44.
4. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm*. 2008;5(2):193-7.
5. Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace*. 2009;11(3):350-5.
6. António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*. 2009;11(3):343-9.
7. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7(6):604-10.
8. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73.
9. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al; American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting - a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):191-213.
10. Gottdiener JS, Bednarsz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1086-119.
11. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1396-403.
12. Zaroui A, Reant P, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, et al. Identification and characterization of super-responders to cardiac resynchronization therapy: an echocardiographic study. *Circulation*. 2008;118:5-781.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Rodrigues Sobrinho CRM, Scanavacca MI. Obtenção de dados: Rocha EA, Pereira FTM. Análise e interpretação dos dados: Rocha EA, Pereira FTM, Quidute ARP, Abreu JS, Lima JWO, Scanavacca MI. Análise estatística: Rocha EA, Quidute ARP, Abreu JS, Lima JWO. Obtenção de financiamento: Rocha EA. Redação do manuscrito: Rocha EA, Quidute ARP, Rodrigues Sobrinho CRM, Scanavacca MI.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CAPES e FUNCAP.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado em Cardiologia pela Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Ceará.

13. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani MM, Haghghi ZO, Sadr-Ameli MA. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace*. 2008;10(5):566-71.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
15. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
16. Tang WH, Mullens W, Borowski AG, Tong W, Shrestha K, Troughton RW, et al. Relation of mechanical dyssynchrony with underlying cardiac structure and performance in chronic systolic heart failure: implications on clinical response to cardiac resynchronization. *Europace*. 2008;10(12):1370-4.
17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
18. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (predictors of response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2470-7.
19. Cleland JG, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Fail Rev*. 2012;17(6):755-66.
20. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):483-90.
21. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, Martins SA, Nishioka SAD, Costa R, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic chagasic cardiomyopathy: a good clinical response and the worst prognosis. *RELAMPA. Rev Lat-Am Marcapasso Arritm*. 2013;26(1):33-8.
22. Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro Mde P, Rocha Neto AC, et al. Development and validation of predictive models of cardiac mortality and transplantation in resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):399-409.
23. Zecchin M, Proclemer A, Magnani S, Vitali-Serdoz L, Facchin D, Muser D, et al. Long-term outcome of super-responder patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014;16(3):363-71.
24. Cay S, Ozeke O, Ozcan F, Aras D, Topaloglu S. Mid-term clinical and echocardiographic evaluation of super-responders with and without pacing: the preliminary results of a prospective, randomized, single-centre study. *Europace*. 2016;18(6):842-50.

## ARTIGO DE REVISÃO

## Cardiotoxicidade Decorrente do Tratamento com Doxorubicina e Exercício Físico: Revisão Sistemática

### *Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review*

Tauan Nunes Maia, Gustavo Bento Ribeiro de Araujo, José Antônio Caldas Teixeira, Edmundo de Drummond Alves Junior, Kátia Pedreira Dias

Universidade Federal Fluminense – Niterói, RJ - Brasil

### Resumo

O presente estudo investigou se a prática de exercícios possui um efeito protetor contra a toxicidade cardíaca decorrente do tratamento com doxorubicina. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de ensaios clínicos randomizados que verificam o exercício como meio de controle ou prevenção da cardiotoxicidade induzida pela utilização de DOX. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram utilizados os descritores: exercício, condicionamento físico, antraciclina, doxorubicina, adriamicina, agentes cardiotóxicos. Para seleção dos trabalhos que se incluíam nos critérios estabelecidos, foram avaliados os resumos de todos os artigos. Foram excluídos estudos que não abordaram o tema central da pesquisa, não se referiram ao exercício físico ou a DOX, abordaram exclusivamente outros tipos de toxicidade por antraciclina (muscular, hepática e renal), ou verificaram outros efeitos do exercício sobre toxicidade da DOX (fadiga). O presente estudo observou, com relação às variáveis relacionadas à prescrição de exercício, que a frequência não apresentou relação direta com os resultados dos referidos estudos. A intensidade também não foi definitiva para a preservação da função cardíaca, porém o treinamento mais intenso esteve relacionado com melhoras no sistema antioxidante que não esteve presente em alguns estudos com intensidades mais baixas. Não houve diferença

significativa nos efeitos dos exercícios quando realizados antes, durante ou depois do tratamento. Portanto, exercício aeróbio parece exercer um efeito protetor das funções cardíacas se realizado antes, durante ou depois do tratamento com DOX. Porém, os mecanismos associados a esse efeito ainda são desconhecidos.

### Introdução

O termo câncer refere-se a um conjunto de mais de 100 doenças que têm como característica principal a multiplicação desordenada de células.<sup>1-3</sup> Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer,<sup>2</sup> o número de casos registrados tem aumentado significativamente nas últimas décadas e, atualmente, as neoplasias configuram-se como importante causa de morbidade e mortalidade, responsáveis por mais de 12,0% das causas de óbito no mundo.<sup>4</sup>

Em paralelo ao aumento no número de casos confirmados de câncer, a descoberta de novas modalidades de tratamento tem aumentado a sobrevida e as possibilidades de curar a doença.<sup>3</sup> Entretanto, a terapêutica do câncer pode trazer diversos efeitos adversos.<sup>5</sup> Dentre eles, a cardiotoxicidade provocada pelo tratamento pode gerar acometimentos com expectativas piores do que o próprio câncer, e ainda afetar a continuidade do tratamento.<sup>6</sup> Dependendo do tipo de tratamento utilizado, os usuários dos serviços oncológicos podem ter aumentadas em 15 vezes as chances de sofrer de insuficiência cardíaca (IC).<sup>7</sup>

Nesse sentido, é importante destacar as propriedades cardioprotetoras do exercício já ressaltadas no contexto das doenças cardiovasculares,<sup>8</sup> como estímulo à realização de pesquisas com exercício e quimioterápicos cardiotóxicos.

### Palavras-chave

Exercício, Esforço Físico, Doxorubicina, Cardiotoxicidade, Revisão.

### Correspondência: Gustavo Bento Ribeiro de Araujo

Instituto de Educação Física - UFF  
Rua Prof. Marcos Waldemar de Freitas Reis s/n. CEP 24201-201, Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: gbraraujo@id.uff.br

Por ser a doxorrubicina (DOX) um quimioterápico de grande utilização no tratamento de diversos cânceres e apresentar elevado nível de evidência com relação à manifestação de cardiotoxicidade,<sup>6</sup> foi selecionado para esta revisão com a hipótese de que o exercício pode exercer um efeito protetor contra a cardiotoxicidade induzida pela DOX.

O objetivo desta revisão é verificar na literatura se a prática de exercícios possui um efeito protetor contra a toxicidade cardíaca decorrente do tratamento com DOX.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que verificam o exercício como meio de controle ou prevenção da cardiotoxicidade induzida pela utilização de DOX; publicação em português, inglês ou espanhol, a partir de 2003 com disponibilidade para acesso gratuito ou pelo Portal Periódicos Capes.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) acessada através do *Public Medline* (PubMed) e a *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS).

Os descritores utilizados foram selecionados por sua representação direta do tema e frequência com que estão presentes nas pesquisas utilizadas para a fundamentação teórica. Além disso, todos os termos estavam disponíveis no “Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)” para português, inglês e espanhol e no *Medical Subjects Headings* (MeSH) da *U.S Library of Medicine* (NLM) para pesquisa em língua inglesa. Os descritores usados foram: *exercício* (ou seu correspondente *condicionamento físico* – que deve ser utilizado para pesquisas em animais segundo o DeCS); *Antraciclinas*; *Doxorrubicina*; *Adriamicina*; *Agentes cardiotóxicos*. Foi acrescentado à pesquisa o descritor *cardiotoxicidade*, que embora não tenha sido validado pelas plataformas pesquisadas, é um termo amplamente utilizado em artigos da área, inclusive pela Diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>6</sup>

A pesquisa foi realizada utilizando os campos de *busca avançada* que delimitam e especificam os descritores e estão disponíveis nas próprias plataformas. A busca inicial resultou em 146 trabalhos publicados nas bases de dados. Após análise dos resumos, 123 foram excluídos por não corresponderem aos objetivos da pesquisa e três por não estarem disponíveis para acesso gratuito ou pelo Portal Periódicos Capes. Os critérios de exclusão foram: não se referir ao tema central da pesquisa (efeito cardioprotetor do exercício relacionado ao uso de DOX), não se referir ao exercício físico ou a

DOX, abordar exclusivamente outros tipos de toxicidade por antraciclinas (muscular, hepática e renal), verificar outros efeitos do exercício sobre toxicidade da DOX (fadiga), publicações anteriores a 2003, outros formatos de pesquisa (revisão) e publicações em outros idiomas.

Para a avaliação crítica e coleta de dados, todos os trabalhos selecionados foram analisados na íntegra. As fases de análise, apresentação e interpretação dos dados foram realizadas de forma subsequente com a estratificação dos dados em uma planilha, usada como referência para a dissertação dos resultados finais. Por fim, a fase de aperfeiçoamento e atualização dos dados foi realizada por meio de nova busca nas bases de dados em 20/05/2015.

De acordo com os critérios de inclusão e os mecanismos de busca selecionados, foram encontrados 20 ensaios clínicos randomizados que analisaram o efeito do exercício aeróbico com relação à cardiotoxicidade induzida pela utilização de DOX (Quadro 1).

Dos 20 estudos analisados, 19 foram realizados com ratos e camundongos, dos quais 14 utilizaram ratos machos adultos para isolar o fator protetor do estrogênio.<sup>10-15, 17, 18, 20, 22-25, 27</sup> Um estudo<sup>7</sup> utilizou ratos machos, com o objetivo de determinar se o exercício físico proporciona um efeito cardioprotetor em filhotes submetidos a tratamento com DOX. Outros quatro artigos<sup>9, 16, 19, 26</sup> selecionaram fêmeas devido à especificidade de seus protocolos e/ou com o propósito declarado de simular condições de tratamento mais próximas possíveis das condições humanas. Um estudo de Hornsby et al.<sup>21</sup> foi realizado com humanos, em mulheres com câncer de mama operável, recebendo tratamento quimioterápico neoadjuvante.

## Protocolos de tratamento

Os protocolos de tratamento apresentaram algumas diferenças. Seis estudos<sup>15,16, 20, 22, 23, 26</sup> utilizaram a quantidade de 10 mg/kg de DOX. Chicco et al.<sup>9</sup> encontraram resistência à disfunção cardíaca e o dano oxidativo associados ao uso da DOX. Hydock et al.,<sup>19</sup> utilizando a dose de 10 mg/kg aplicada de forma fracionada (1mg/dia), observaram proteção contra o efeito agudo da DOX por mais de 10 dias, prevenindo a disfunção cardíaca e a distribuição das isoformas de cadeias pesadas de miosina (CPMs). Jensen et al.<sup>26</sup>, nesta dose, observaram redução significativa da acumulação de DOX no miocárdio em todos os cortes da pesquisa. Nas doses de 10 mg/kg e 20 mg/kg, os autores<sup>22, 23</sup> observaram efeito protetor do exercício nas variáveis

**Quadro 1 – Ensaios clínicos analisados (n=19)**

| Autores                       | População                         | Protocolo de tratamento                                                                                          | Exercício                                                                     | Efeitos protetores encontrados                                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chicco et al. <sup>9</sup>    | Ratos fêmeas (n=28)               | 10 $\mu$ DOX por 60 min                                                                                          | Voluntário<br>8 semanas antes da DOX                                          | Resistência contra disfunção cardíaca e dano oxidativo, aumento de HSP72.                                      |
| Ascensão et al. <sup>10</sup> | Ratos machos (n=40)               | 20 mg/kg dose única                                                                                              | Esteira 60 min/dia,<br>5 dias/sem, 14 semanas antes da DOX                    | Manutenção da homeostase, aumento das defesas mitocondriais e redução do dano oxidativo.                       |
| Chicco et al. <sup>11</sup>   | Ratos machos (n=28)               | 2,5 mg/kg<br>3 x semana durante<br>2 semanas (15mg/kg)                                                           | Esteira 60 min/dia,<br>5 dias/sem, 2 semanas durante o tratamento             | Atenuou a perda de função do VE e inibiu o aumento do sinal de apoptose.                                       |
| Ascensão et al. <sup>12</sup> | Ratos machos (n=44)               | 20 mg/kg dose única                                                                                              | Natação 1h/dia, 5 dias/sem durante 14 semanas, antes do tratamento            | Músculo cardíaco mais tolerante a DOX, com aumento na resposta do sistema antioxidante.                        |
| Chicco et al. <sup>13</sup>   | Ratos machos (n=42)               | 15 mg/kg dose única                                                                                              | Esteira 1h/dia, 5 dias/sem durante 14 semanas antes do tratamento             | Atenuou a disfunção cardíaca e a peroxidação lipídica e elevou HSP72.                                          |
| Wonders et al. <sup>14</sup>  | Ratos machos (n=não especificado) | 15 mg/kg dose única                                                                                              | 1 hora em um único dia de exercício em esteira antes da DOX                   | Preveniu a disfunção cardíaca.                                                                                 |
| Hydock et al. <sup>15</sup>   | Ratos machos (n=147)              | 10 mg/kg dose única                                                                                              | Voluntário e esteira 1h/dia, 5 dias/sem durante 8 semanas antes do tratamento | Protegeu por até 10 dias, mantendo a função cardíaca e a expressão de isoformas de cadeias pesadas de miosina. |
| Wonders et al. <sup>16</sup>  | Ratos fêmeas (n=45)               | DOX 10mg/kg dose única + GW2974                                                                                  | Esteira 60 min/dia, 5 dias/sem durante 8 semanas antes do tratamento          | Preservou a função cardíaca, diminuiu a sinalização de apoptose e peroxidação lipídica.                        |
| Kavazis et al. <sup>17</sup>  | Ratos machos (n=28)               | 20 mg/kg dose única                                                                                              | Esteira 60 min/dia, 5 dias/sem durante uma única semana.                      | Atenuou o dano às mitocôndrias e preservou o metabolismo antioxidante.                                         |
| Ascensão et al. <sup>18</sup> | Ratos machos (n=20)               | 20 mg/kg dose única                                                                                              | 1 hora em um único dia de exercício em esteira antes da DOX                   | Preveniu a queda nas funções mitocondriais e no metabolismo antioxidante.                                      |
| Hydock et al. <sup>19</sup>   | Ratos fêmeas (n=49)               | 15 mg/kg dose única + acetato de gossierelina                                                                    | Esteira 60 min/dia, 5 dias/sem durante 8 semanas durante o tratamento         | Atenuou a disfunção do VE e das valvas mitral e aórtica.                                                       |
| Hydock et al. <sup>20</sup>   | Ratos machos (n=94)               | 1 mg/kg/dia durante 10 dias (10 mg/kg)                                                                           | Voluntário e esteira 1h/dia, 5 dias/sem durante 8 semanas antes do tratamento | Preveniu a disfunção cardíaca e expressão de isoformas de cadeia pesada de miosina, mesmo após 1 mês.          |
| Hornsby et al. <sup>21</sup>  | Humanos n=20                      | 60 mg/m <sup>2</sup> + 600 mg/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida<br>Uma dose a cada 3 semanas, durante 12 semanas. | Cicloergômetro 60 min/dia, 3 dias/sem, por 12 semanas durante o tratamento.   | Atenuou o aumento de peptídeos natriuréticos.                                                                  |

## Continuação

|                                     |                       |                                        |                                                                                 |                                                                                                               |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hayward et al. <sup>7</sup>         | Ratos filhotes (n=64) | 2 mg/kg/dia durante 12 dias (14 mg/kg) | Voluntário por 10 semanas durante e após o tratamento                           | Preservou a curva de crescimento da massa corporal e da massa cardíaca, além de atenuar a disfunção cardíaca. |
| Ashrafi e Roshan <sup>22</sup>      | Ratos machos (n=48)   | 10 mg/kg, 20 mg/kg                     | Esteira aquecimento + 39 min/dia, 5 dias/sem durante 4 semanas antes da DOX     | Protegeu contra o dano oxidativo e manteve o equilíbrio entre produção e catabolismo de agentes oxidantes.    |
| Shirinbayan e Roshan <sup>23</sup>  | Ratos machos (n=48)   | 10mg/kg, 20mg/kg                       | Esteira aquecimento + 39 min/dia, 5 dias/sem durante 4 semanas antes da DOX     | Diminuiu o risco de distúrbios cardíacos e manteve os sistemas antioxidantes.                                 |
| Martins et al. <sup>24</sup>        | Ratos machos (n=12)   | 15 mg/kg dose única                    | Natação 60 min/dia, 5 dias/sem, por mais de 21 dias antes do tratamento         | Proteção ao DNA das células cardíacas.                                                                        |
| Smuder et al. <sup>25</sup>         | Ratos machos (n=24)   | 20 mg/kg dose única                    | Esteira 60 min/dia, 5 dias/sem durante uma semana antes do tratamento           | Preveniu o aumento nos sinalizadores autofágicos dos lisossomos.                                              |
| Jensen et al. <sup>26</sup>         | Ratos fêmeas (n=77)   | 10 mg/kg dose única                    | Voluntário e esteira, 1h/dia, 5 dias/sem durante 10 semanas antes do tratamento | Reduziu o nível e o tempo de acumulação de DOX no miocárdio.                                                  |
| Marques-Aleixo et al. <sup>27</sup> | Ratos machos (n=36)   | 2 mg/kg/ semana durante 7 semanas      | Voluntário e esteira 1 h/dia, 5 dias/sem durante 12 semanas                     | Melhorou a capacidade bioenergética mitocondrial e preveniu o dano por estresse oxidativo.                    |

DOX: doxorubicina; sem: semana; HSP: Proteína de choque térmico; VE: ventrículo esquerdo

estudadas ligadas à preservação de funções biológicas do coração, principalmente na dose de 20 mg/kg.

Quatro trabalhos utilizaram doses únicas de 15 mg/kg<sup>13, 14, 19, 24</sup>. No trabalho de Chicco et al.,<sup>13</sup> o exercício atenuou a disfunção cardíaca e a peroxidação lipídica induzidas pela DOX e elevou os níveis de HSP72. Esta é uma proteína de choque térmico que aparece nos cardiomiócitos com o exercício e seus níveis elevados estão associados com a preservação das funções cardíacas durante períodos de estresse oxidativo.<sup>17</sup> Wonders et al.<sup>14</sup> observaram que o efeito agudo do treinamento preveniu a queda das funções cardíacas nessa dose. Já Martins et al.<sup>24</sup> investigaram o efeito protetor contra o dano ao DNA nas células cardíacas de ratos machos submetidos ao tratamento com DOX, obtendo resultado positivo.

Os estudos de Chicco et al.<sup>11</sup> e Hayward et al.<sup>7</sup> foram realizados com doses fracionadas de 15 mg/kg e 14 mg/kg, respectivamente. O primeiro estudo<sup>11</sup>

aplicou 2,5 mg/kg três vezes por semana. Seus resultados indicaram uma proteção contra a perda de função do ventrículo esquerdo (VE) e inibição do aumento da sinalização para apoptose. Além disso, não foi observado efeito do exercício sobre os e não obteve resultados com relação aos níveis de proteínas de choque e o metabolismo antioxidante.<sup>11</sup> O segundo estudo<sup>7</sup> utilizou dose fracionada de 2 mg/kg por dia durante uma semana. Nesse estudo,<sup>7</sup> o exercício foi eficiente em prevenir decréscimo na curva de crescimento do coração, na massa corporal e nas funções cardíacas. O estudo de Marques-Aleixo et al.<sup>27</sup> também utilizou protocolo com dose fracionada de 2 mg/kg com uma dose semanal por 7 semanas e o exercício melhorou a capacidade bioenergética das mitocôndrias e preveniu o dano por estresse oxidativo.

A dose máxima encontrada foi 20 mg/kg, em cinco estudos.<sup>10,12,17,18,25</sup> Ascensão et al.<sup>12</sup> observaram atenuação do estresse no músculo cardíaco e melhora do sistema

antioxidante. Os quatro artigos restantes<sup>10, 17, 18, 25</sup> encontraram que de uma forma geral o exercício foi eficaz em: prevenir dano causado por estresse oxidativo, preservar a homeostasia e as funções mitocondriais e inibir o aumento na sinalização de apoptose induzida pela DOX. Smuder et al.<sup>25</sup> também verificaram que o exercício inibiu o aumento dos sinalizadores autofágicos dos lisossomos.

Com relação a protocolos que combinam mais de um quimioterápico, três estudos verificaram o efeito da DOX combinado com outros medicamentos.<sup>16, 20, 21</sup> Wonders et al.<sup>16</sup> examinaram um protocolo combinado de DOX com GW2974, um inibidor de HER-2 (fator de crescimento epidérmico humano-2), gene associado ao crescimento e desenvolvimento normal das mamas e que é superexpresso em 30% dos cânceres de mama. O GW2974 é um análogo ao trastuzumab, anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de câncer de mama.<sup>16</sup> Esse protocolo de tratamento está associado ao aumento da incidência de disfunção cardíaca e IC.<sup>6,16</sup> Ao fim do período de treinamento, houve uma redução na peroxidação lipídica e uma possível proteção contra a indução de apoptose.<sup>16</sup> Hydock et al.<sup>19</sup> utilizaram um protocolo com DOX (15 mg/kg) associada ao acetato de gosserrelina. Após o tratamento, a função cardíaca foi analisada *in vivo* por ecocardiografia e *ex vivo*. Os resultados indicaram que a disfunção cardíaca foi significativamente atenuada no grupo submetido ao exercício.<sup>20</sup>

Os possíveis mecanismos cardioprotetores em decorrência do treinamento aeróbico são apresentados no Quadro 2.

### Protocolos de exercício segundo o princípio F.I.T.T

Conforme se observa no Quadro 1, todos os estudos incluídos nesta pesquisa utilizaram o exercício aeróbico na tentativa de prover cardioproteção contra os efeitos adversos da DOX. Assim, serão abordados: frequência da prática de exercícios, intensidade com que foram realizados, tempo de realização e tipo de exercício realizado, seguindo um princípio de prescrição do exercício aeróbico denominado de F.I.T.T (Frequência, intensidade, tempo e tipo).<sup>28</sup>

### Frequência

Com relação à frequência com que os animais se exercitaram, dois estudos<sup>14, 18</sup> realizaram duas semanas de adaptação à esteira e uma única sessão de exercício

de 60 minutos. No trabalho de Wonders et al.,<sup>14</sup> o exercício agudo preveniu com sucesso a queda de todas as variáveis da função cardíaca e não alterou os marcadores ligados à peroxidação lipídica. Já o trabalho de Ascensão et al.<sup>18</sup> mostrou que o mesmo protocolo de estudo descrito, também foi capaz de prevenir a disfunção das mitocôndrias e aumentar os níveis de enzimas antioxidantes.

Três estudos avaliaram o efeito do exercício com menos de um mês de treinamento<sup>11, 17, 25</sup>. Chicco et al.<sup>11</sup> verificaram se o exercício de baixa intensidade praticado cinco dias na semana, variando de 8-10 m/min até 30 m/min, teria um efeito protetor contra a cardiotoxicidade por DOX. Os resultados do estudo apontam para uma atenuação da disfunção do VE e inibição da sinalização de apoptose das células cardíacas. Kavazis et al.<sup>17</sup> e Smuder et al.<sup>25</sup> utilizaram um protocolo com realização de exercícios em esteira cinco vezes por semana durante uma única semana. Os resultados dos estudos<sup>17, 25</sup> indicam que o exercício foi eficaz em atenuar os danos causados às mitocôndrias por meio da manutenção do metabolismo antioxidante, e inibição do aumento de sinalizadores autofágicos nos lisossomos, respectivamente.

Alguns estudos utilizaram a modalidade de exercício voluntário em roda de corrida, na qual foram mensuradas as distâncias totais percorridas<sup>7,9,15,20,26,27</sup>. Destes, dois estudos utilizaram apenas os modelos de exercício voluntário: Chicco et al.<sup>9</sup> constataram resistência contra a disfunção cardíaca e aumento nos níveis de HSP72; Hayward et al.<sup>7</sup> verificaram que o exercício voluntário protegeu a curva de crescimento do coração e da massa corporal, além de prevenir a disfunção cardíaca em ratos filhotes. Quatro estudos<sup>15, 20, 26, 27</sup> compararam o exercício voluntário, no qual a frequência não foi mensurada, com o treinamento em esteira com um protocolo pré-estabelecido de prática de exercício por cinco vezes na semana por oito a 12 semanas. Seus resultados não constataram diferenças entre os grupos que se exercitaram, com exceção ao nível de dano às funções cardíacas, que no estudo de Hydock et al.<sup>15</sup> só foi atenuada no grupo que treinou na esteira.

Os outros oito estudos<sup>10, 12, 13, 16, 19, 22-24</sup> realizados em animais utilizaram um modelo de exercício realizado cinco vezes por semana, por quatro a 12 semanas. Dois trabalhos foram realizados com natação<sup>12,24</sup> e seis utilizaram esteiras motorizadas.<sup>10, 13, 16, 19, 22, 23</sup> Todos apontam um efeito cardioprotetor do exercício independente dos mecanismos e de outras diferenças entre seus protocolos.

**Quadro 2 – Mecanismos cardioprotetores do treinamento aeróbico**

| Estudos                             | Mecanismos cardioprotetores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chicco et al. <sup>9</sup>          | Manutenção da pressão interna e atenuação da peroxidação lipídica no ventrículo esquerdo. Aumento da expressão da proteína de choque térmico HSP72. Não obteve resultados significativos na expressão mitocondrial de superóxido dismutase (ou suas isoformas) no coração dos animais treinados.                                                                                                                                                          |
| Ascensão et al. <sup>10</sup>       | Preveniu completamente a ação da DOX sobre a fase 3 da respiração celular, a taxa de controle respiratório, respiração não pareada, e atividade da aconitase. Diminuiu o aumento induzido pela DOX na sensibilidade ao cálcio, nos grupos carbonil de proteína nas mitocôndrias, em malondialdeído, Bax, taxa Bax/BCLW, e na atividade de caspase-3 nos tecidos. O treinamento também aumentou a expressão de HSP60 nas mitocôndrias e HSP70 nos tecidos. |
| Chicco et al. <sup>11</sup>         | O exercício de baixa intensidade não foi estímulo suficiente para alterar as expressões de SOD e HSP. Por outro lado, atenuou a perda de função do VE e inibiu a indução de sinal de apoptose pela DOX.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ascensão et al. <sup>12</sup>       | O nível dos marcadores de estresse indicou que o exercício diminuiu os distúrbios provocados por uma dose aguda de DOX. Os autores sugeriram que as respostas de glutathione e HSP podem ter sido essenciais na defesa contra os radicais livres associados ao uso de DOX.                                                                                                                                                                                |
| Chicco et al. <sup>13</sup>         | Atenuou a queda das funções cardíacas: frequência cardíaca, pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, função sistólica do ventrículo esquerdo, DT/DP máxima, relaxamento do ventrículo esquerdo, DT/DP mínima. Preveniu completamente o aumento induzido pela DOX de MDA+4HAE protegendo contra peroxidação lipídica. Sem alterações significativas de SOD ou HSP72 no ventrículo esquerdo.                                                          |
| Wonders et al. <sup>14</sup>        | Atenuou queda da relação pressão diastólica final/ pressão diastólica do ventrículo esquerdo e eliminou o aumento induzido pela DOX de MDA + 4 HAE, sugerindo que o exercício reduziu a peroxidação lipídica no VE.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hydock et al. <sup>15</sup>         | Atenuou o aumento induzido pela DOX de $\alpha$ -MHC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Wonders et al. <sup>16</sup>        | Preservou as funções cardíacas, diminuiu o nível de MDA+4-HAE e caspase-3 e caspase-8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kavazis et al. <sup>17</sup>        | Protegeu contra os efeitos deletérios da DOX nos cardiomiócitos, aumentando a expressão de enzimas antioxidantes e HSP72 nos cardiomiócitos. Entretanto em um modelo de isolamento do HSP72 testado pelos autores o exercício continuou a proteger os cardiomiócitos e a hipótese sugerida é de que o aumento das enzimas antioxidantes tenha sido o fator responsável pela cardioproteção.                                                               |
| Ascensão et al. <sup>18</sup>       | Preveniu a queda das funções mitocondriais cardíacas, preservou a capacidade de fosforilação mitocondrial e atenuou a diminuição da tolerância à abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial; protegeu a atividade da cadeia mitocondrial nos complexos I e V, aumentou a atividade de caspase-3 e 9 e a atividade de SOD nas mitocôndrias cardíacas.                                                                                    |
| Hydock et al. <sup>19</sup>         | Preveniu uma redução de 22% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a diminuição do fluxo sanguíneo nas válvulas aórtica e mitral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hydock et al. <sup>20</sup>         | Preservou o equilíbrio na expressão de MHC e não teve influência na expressão de Ca <sup>2+</sup> ATPase 2a no retículo sarcoplasmático.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hydock et al. <sup>20</sup>         | Preservou o fluxo sanguíneo máximo e médio da válvula mitral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hornsby et al. <sup>21</sup>        | Atenuou o aumento dos peptídeos natriuréticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Hayward et al. <sup>7</sup>         | Protegeu contra a diminuição da frequência cardíaca, da velocidade do fluxo sanguíneo, do aumento do tempo isovolumétrico, preservando as funções diastólica e sistólica, e redução da frequência de despolarização intrínseca do coração. Não apresentou diferença significativa na expressão de cadeia pesada de miosina alfa e beta.                                                                                                                   |
| Ashraf e Roshan <sup>22</sup>       | Aumento em Apelin e SOD e diminuição de MDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Shirinbayan e Roshan <sup>23</sup>  | Aumento de HSP72 e SOD e diminuição de MDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Martins et al. <sup>24</sup>        | Diminuiu o dano ao DNA das células cardíacas sem mecanismos definidos. A hipótese dos autores é a de que o exercício tenha fornecido proteção contra o estresse oxidativo e a regulação positiva das vias apoptóticas.                                                                                                                                                                                                                                    |
| Smuder et al. <sup>25</sup>         | Preveniu danos na ultraestrutura das miofibrilas; inibiu o aumento de Beclin-1(BCL1) e a queda de Beclin-2 (BCL-2) e diminuiu a taxa BCL1/BCL2; redução do aumento induzido pela DOX de TAG12, TAG4, TAG7, LC3, Catepsina-B, Catepsina-L.                                                                                                                                                                                                                 |
| Jensen et al. <sup>26</sup>         | Redução de DOX no miocárdio com mecanismos não especificados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Marques-Aleixo et al. <sup>27</sup> | Aumentou a porcentagem de mitocôndrias normais e a densidade mitocondrial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Marques-Aleixo et al. <sup>27</sup> | Diminuiu o número de mitocôndrias anormais induzidas pela DOX.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Marques-Aleixo et al. <sup>27</sup> | Melhorou a fase 3 da respiração e diminuiu a fase de atraso na fosforilação do ADP, melhorou os níveis de atividades dos complexos 1 e 4 da cadeia respiratória.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

ADP: Adenosina Difosfato; BAX: Proteína relacionada a apoptose BAX; BCL: Beclin; BCLW: Beclin W; DNA: Ácido Desoxirribonucleico; DOX: Doxorrubicina; DP: Duplo Produto; DT: Derivada Temporal; HAE: Hidroxialquenais; HSP: Proteína de Choque Térmico; LC3: Marcador de Autofagia LC3; MDA: malondialdeído; MHC: Complexo Maior de Histocompatibilidade; SOD: Superóxido Dismutase; TAG=triacilglicerol; VE: Ventrículo Esquerdo.

Por esses achados, não se pode afirmar que a frequência tenha uma relação direta com os resultados, uma vez que desde uma sessão aguda de exercício até o exercício com participação aleatória apresentaram evidências de efeitos protetores, principalmente sobre a disfunção cardíaca induzida pela DOX. Embora o estudo de Hydock et al.<sup>15</sup> aponte uma diferença em relação aos danos causados por espécies reativas de oxigênio, deve ser considerado que o efeito da DOX foi avaliado aos 5 e aos 10 dias após o tratamento, e que a intensidade do exercício foi diferente nos dois grupos.

### Intensidade

Foram encontradas algumas variações em relação à intensidade dos exercícios e aos resultados apresentados. O trabalho realizado por Chicco et al.<sup>11</sup> foi o único estudo que teve como objetivo verificar o efeito do exercício de baixa intensidade na proteção contra a cardiotoxicidade por DOX. Esse trabalho utilizou um protocolo progressivo de intensidade e duração, iniciando com 5 min diários de exercício, à velocidade de 8-10 m/min com 0% de inclinação, aumentando 10 min por dia até atingir 60 min/dia à velocidade de 30 m/min no último dia da segunda semana de treinamento. O resultado desse trabalho indica que essa modalidade de exercícios durante o tratamento é bem-sucedida na inibição da indução do sinal de apoptose e atenuação da perda de função do VE. Porém, não foi estímulo suficiente para alterar as expressões de proteína de choque térmico (HSP) e superóxido dismutase (SOD).<sup>11</sup>

Ascensão et al.<sup>10</sup> estudaram os efeitos do exercício moderado em esteira sobre a redução da mitocondriopatia e sinal de apoptose induzidos pela utilização de DOX. O grupo de animais submetidos ao exercício passou por uma semana de adaptação à esteira, depois treinou por 14 semanas a uma velocidade de 30 m/min com 0% de inclinação, o que resultou em redução das alterações na homeostase mitocondrial e nos níveis de estresse oxidativo, e no aumento do metabolismo antioxidante e defesas mitocondriais.<sup>10</sup>

Em outro estudo realizado com intensidade moderada, Shirinbayan e Roshan<sup>23</sup> submeteram os animais a oito semanas de treinamento em esteira, com 5 min de aquecimento e 39 min de corrida, à velocidade de 17 m/min. De acordo com os autores, o resultado sugere que o exercício diminuiu o risco de distúrbios cardíacos por dose aguda de DOX, pela manutenção dos sistemas de proteção por SOD e HSP.<sup>23</sup>

Dois estudos utilizaram treinamento com natação<sup>12, 24</sup> e ambos não especificaram as intensidades utilizadas. Ascensão et al.<sup>12</sup> verificaram se o treinamento de natação por 1 hora diária de exercício com 4% do peso corporal atado à cauda aumentava a tolerância do músculo cardíaco ao uso de DOX. Os resultados indicaram proteção contra o estresse oxidativo, constatada pela diminuição dos níveis de troponina e o aumento de HSP e glutathione (GSH), uma enzima antioxidante comum à mitocôndria.<sup>12</sup> Já Martins et al.<sup>24</sup> verificaram o efeito do treinamento com natação com 8% do peso corporal atado à cauda dos animais. Os resultados indicaram que o exercício protegeu o DNA das células cardíacas contra o dano induzido pela DOX.<sup>24</sup>

Chicco et al.<sup>13</sup> propuseram-se a utilizar somente o exercício voluntário em roda de corrida o que, segundo as referências citadas pelos próprios autores, atingem intensidades menores do que os protocolos em esteira com intensidade controlada. Após as oito semanas do período de exercícios, o grupo que treinou teve uma atenuação da disfunção cardíaca e do dano oxidativo se comparado ao grupo sedentário.<sup>13</sup> Hayward et al.<sup>7</sup> também utilizaram somente exercício voluntário em roda de corrida, e após 10 semanas de exercício houve uma manutenção da curva de crescimento do coração, da massa corporal e das funções cardíacas dos ratos treinados em comparação com o grupo-controle.

Hydock et al.<sup>15</sup> e Jensen et al.<sup>26</sup> compararam o exercício voluntário em roda de corrida com o modelo de treinamento em esteira, utilizando protocolo de intensidade progressiva idêntico, iniciando com uma velocidade de 13 m/min e inclinação de 5% por 20 minutos e, após quatro semanas, atingindo a velocidade final de 30 m/min com 18% de inclinação durante 60 minutos. O estudo de Hydock et al.<sup>15</sup> analisou o efeito do pré-condicionamento sobre as alterações induzidas pela DOX, na função cardíaca e na expressão de isoformas de CPMs. A disfunção cardíaca foi atenuada somente no grupo que realizou o treinamento mais intenso na esteira.<sup>15</sup>

Jensen et al.<sup>26</sup> avaliaram ambas as modalidades, esteira e roda de corrida, sobre a função cardíaca e acumulação de DOX no miocárdio. Os animais foram avaliados a 1, 3, 5, 7 e 9 dias após a administração do tratamento e os resultados apontaram uma diferença significativa na redução dos níveis de acumulação e total eliminação da DOX após cinco dias, sem diferença significativa entre as modalidades de exercício.<sup>26</sup>

Marques-Aleixo et al.<sup>27</sup> também utilizaram intensidades variadas na comparação entre esteira e roda de corrida. A intensidade da esteira foi aumentada gradativamente de 18 m/minuto na semana de adaptação à esteira à 27 m/min na sétima semana. A partir desse ponto, a velocidade do grupo DOX foi ajustada em 20 m/min da sétima à décima segunda semana e, no placebo (solução salina) a velocidade continuou aumentando até 30 m/min. Ambas as modalidades preveniram o dano por estresse oxidativo.<sup>27</sup>

Ainda com intensidade progressiva, o estudo de Hornsby et al.<sup>21</sup> utilizou um protocolo em cicloergômetro por 12 semanas com intensidades progressivas, cerca de 60% a 100% do consumo máximo de oxigênio mensurado antes do início do programa de exercícios. As medidas ecocardiográficas não encontraram diferenças significativas em função da intervenção realizada.<sup>21</sup> Outros artigos analisados<sup>13, 14, 16-19, 22, 25</sup> utilizaram o exercício em esteira motorizada com protocolos de intensidade e duração progressivas, começando com intensidades baixas e chegando a velocidades entre 25-30 m/min ao longo do período de treinamento, com variações de inclinação entre 5-18%. É importante ressaltar que no estudo realizado por Smuder et al.<sup>25</sup>, os animais treinaram em intensidade equivalente a 70% do consumo máximo de oxigênio.

### Tempo ou Duração

A duração do exercício é um importante fator na prescrição de exercícios aeróbios, pois tem uma relação direta com a intensidade e a frequência para determinar o volume de treinamento a ser realizado periodicamente.<sup>28</sup> Treze dos artigos analisados<sup>10-13, 15-17, 19, 20, 24-27</sup> utilizaram períodos de uma hora de exercícios por dia, cinco vezes por semana (5 horas/semana), independente de quantas semanas cada estudo utilizou.

Dois estudos também utilizaram 60 minutos diários, porém em uma única sessão de exercício.<sup>14, 18</sup> Ashrafi e Roshan<sup>22</sup> e Shirinbayan e Roshan<sup>23</sup> trabalharam com protocolos com o tempo de exercício de 39 minutos diários durante cinco dias na semana, totalizando 3 horas e 15 minutos semanais. Hornsby et al.<sup>21</sup> empregaram um protocolo com 60 minutos diários, realizados três vezes por semana, o que totaliza 3 horas semanais de exercício. Chicco et al.<sup>9</sup> utilizaram somente exercício voluntário em roda de corrida, assim como Hayward et al.<sup>7</sup>, portanto, nesses estudos o tempo de realização dos exercícios assim

como a intensidade não foram quantificados para uma análise isolada.

De um modo geral, os estudos aqui analisados<sup>9-27</sup> não tiveram o objetivo específico de testar as variáveis do treinamento na cardioproteção contra a DOX, preferindo buscar os mecanismos responsáveis pela proteção. Embora muitos estudos tenham estruturado metodologicamente os protocolos de exercício, as variáveis ligadas à prescrição não foram testadas de forma isolada para determinar a relação causa/efeito.

Nesse sentido, o tempo de exercício é importante fator a ser considerado, pois além de sua relação direta com o volume total de treinamento,<sup>7</sup> uma das grandes dificuldades enfrentadas por pacientes com câncer é a de realizar exercícios por longos períodos.<sup>3</sup> Isso ocorre, principalmente, devido à fadiga e outros efeitos adversos que limitam a vontade e as possibilidades de praticar exercícios.<sup>3</sup>

### Tipo

Os diferentes tipos de exercício ou de modalidades esportivas podem exercer diferentes efeitos sobre os indivíduos e assim interferir diretamente nos objetivos e na prescrição de exercícios.<sup>28</sup> Nesta revisão, somente foram encontrados trabalhos com exercício aeróbio, apresentando algumas variações nas modalidades e na intensidade, frequência e período de realização com relação ao tratamento.

Quinze estudos foram realizados com ao menos um grupo fazendo exercícios na esteira e todos utilizaram, no mínimo, uma semana para adaptação dos animais a esse procedimento.<sup>10, 11, 13-20, 22, 23, 25-27</sup>

Os resultados indicaram que o treinamento em esteira protegeu o coração contra a perda de função induzida pelo uso da DOX em todos os oito trabalhos em que essa variável foi um dos objetivos primários.<sup>13-16, 19, 20, 23</sup> O exercício também foi eficaz em prevenir a peroxidação lipídica e o dano oxidativo em quatro estudos.<sup>10, 13, 16, 22</sup> Com relação ao estresse oxidativo, em cinco estudos, o exercício foi eficiente em proteger, ou mesmo melhorar a ação do sistema antioxidante.<sup>10, 17, 18, 22, 23</sup>

Quatro estudos investigaram a ação do exercício sobre a função, defesas e apoptose das mitocôndrias. Os resultados indicaram que o treinamento na esteira exerceu um efeito protetor contra o dano e disfunção, além de atenuar o aumento de apoptose induzida pela DOX e aumentar as defesas das mitocôndrias.<sup>10, 17, 18, 27</sup> Com relação à morte programada dos cardiomiócitos,

o treinamento inibiu o aumento na sinalização para apoptose induzida pela DOX em três estudos.<sup>11, 16, 25</sup> Outros fatores benéficos do exercício foram elevar o nível de HSP72<sup>13</sup> e preservar a expressão de isoformas de CPMs.<sup>15, 19</sup>

Os exercícios voluntários em roda de corrida estão presentes em quatro trabalhos<sup>7, 9, 15, 26</sup> e foram selecionados pelos autores devido a sua intensidade mais baixa do que em protocolo pré-programado em esteira, e também pela liberdade de os animais fazerem exercício de acordo com sua vontade. Esses fatores dialogam diretamente com a viabilidade de execução de atividades físicas por pacientes oncológicos, que podem ter dificuldade em aderir a programa de exercícios em horário pré-estabelecido e em altas intensidades.<sup>3</sup>

Chicco et al.<sup>9</sup> indicaram que a atividade física voluntária realizada de forma regular pode, em longo prazo, prover resistência contra a disfunção cardíaca e o dano oxidativo causado pela utilização de DOX, apresentando ainda indícios de que o exercício pode prover um aumento nos níveis de HSP72. Hayward et al.<sup>7</sup> concluíram que o exercício foi eficaz em prevenir alteração na curva de crescimento do coração, na disfunção sistólica e diastólica, na diminuição da velocidade de despolarização, e, não obtiveram resultados sobre a perda de massa corporal. Como diferencial em relação a outros trabalhos, esse estudo foi o único a realizar avaliação das funções cardíacas durante o exercício.

Hydock et al.<sup>15</sup> compararam animais que se exercitaram em roda de corrida e em esteira. Nesse estudo, somente no grupo que realizou o treinamento mais intenso na esteira, houve atenuação da disfunção. Finalmente, Jensen et al.<sup>26</sup> avaliaram o efeito de exercício prévio ao tratamento em ambas as modalidades, esteira e roda de corrida. Ambas as modalidades de exercício levaram à redução significativa dos níveis de acumulação e aumento significativo na total eliminação da DOX após cinco dias, sem diferença significativa entre elas.<sup>26</sup>

Dois estudos utilizaram a natação na tentativa de conseguir proteção contra a cardiotoxicidade.<sup>12, 24</sup> Ascensão et al.,<sup>12</sup> após o tratamento e análise dos dados, encontraram nos animais que se exercitaram, uma proteção dos cardiomiócitos pela redução do estresse cardíaco – o que pode estar relacionado à redução de marcadores de estresse – e pela manutenção do nível de enzimas antioxidantes quando comparados ao grupo sedentário. Martins et al.,<sup>24</sup> com um programa de natação antes do tratamento, demonstraram um efeito protetor com relação ao dano no DNA das células cardíacas.

O único estudo que utilizou cicloergômetro foi realizado por Hornsby et al.<sup>21</sup> e o único resultado estatisticamente significativo foi a atenuação do aumento de peptídeos natriuréticos no grupo que treinou em comparação ao grupo-controle.

### Em humanos

Hornsby et al.<sup>21</sup> avaliaram a segurança e eficácia do treinamento aeróbio em promover melhoras de efeitos adversos do tratamento quimioterápico, e Jones et al.<sup>29</sup> avaliaram seu efeito cardioprotetor sobre a cardiotoxicidade induzida pela DOX. Segundo Jones et al.,<sup>29</sup> o exercício não apresentou efeito cardioprotetor para humanos. Deve-se ressaltar que este foi o único estudo a apresentar esse protocolo, além de a ciclofosfamida ser um quimioterápico com nível de evidência elevado para cardiotoxicidade.<sup>6</sup>

Os estudos de Hornsby et al.<sup>21</sup> e de Jones et al.<sup>29</sup> avaliaram 20 mulheres com câncer de mama operável, estágios IIB a IIIC, recebendo tratamento neoadjuvante composto por 60 mg/m<sup>2</sup> de DOX + 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida em quatro ciclos (1 a cada 21 dias, durante três meses). As pacientes foram randomizadas em dois grupos: DOX + ciclofosfamida e ciclofosfamida + treino aeróbio. O treinamento aeróbio foi realizado em cicloergômetro três vezes por semana durante três meses, com acompanhamento individualizado e aumento progressivo da intensidade, prescrita com base na ergoespirometria realizada no início do estudo (Quadro 3).

A análise dos efeitos do treinamento aeróbio foi realizada utilizando teste ergoespirométrico e ecocardiografia transtorácica. Os resultados publicados em ambos os estudos<sup>21, 29</sup> indicaram que não houve diferenças significativas quanto à proteção contra cardiotoxicidade induzida pela DOX após exercício ou entre os grupos. Entretanto, o estudo de Hornsby et al.<sup>21</sup> indicou que o treino aeróbio intervalado de alta intensidade é seguro e bem tolerado pelos participantes, diminuindo os efeitos adversos, atenuando o aumento dos peptídeos natriuréticos e reduzindo a queda de algumas funções cardiopulmonares e do VO<sub>2</sub>máx.

Em síntese, os resultados dos estudos analisados indicaram que o exercício aeróbio pode exercer um efeito protetor das funções cardíacas se realizado antes, durante ou depois do tratamento, configurando-se uma possível terapia complementar ao tratamento com DOX. No entanto, os mecanismos envolvidos a

**Quadro 3 – Treinamento aeróbico realizado nos estudos analisados**

| Semana                            | Duração                | Intensidade                | Sessão incremental a partir da quinta semana                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>a</sup>                    | 3 sessões de 15-20 min | 60% VO <sub>2</sub> máx    | -                                                                                                                                                                                                    |
| 2 <sup>a</sup> a 4 <sup>a</sup>   | 3 sessões de 30 min    | 65% VO <sub>2</sub> máx    | -                                                                                                                                                                                                    |
| 5 <sup>a</sup> e 6 <sup>a</sup>   | 2 sessões de 30-45 min | 60-65% VO <sub>2</sub> máx | 1 sessão de 20-25 min utilizando o limiar ventilatório determinado por aumento sistemático da taxa V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> , enquanto V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> permaneceu constante. |
| 7 <sup>a</sup> a 9 <sup>a</sup>   | 2 sessões de 60 min    | 65-70% VO <sub>2</sub> máx | 1 sessão de 25-30 min utilizando o limiar ventilatório determinado por aumento sistemático da taxa V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> , enquanto V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> permaneceu constante. |
| 10 <sup>a</sup> a 12 <sup>a</sup> | 2 sessões de 60 min    | 60-70% VO <sub>2</sub> máx | Treino intervalado com 30 s a 100% VO <sub>2</sub> máx com 60 s de recuperação ativa (total de 10 a 15 ciclos).                                                                                      |

esse efeito protetor são controversos e associados a diversos mecanismos hipotéticos, necessitando novas pesquisas na área. De um modo geral, os estudos aqui analisados diferem quanto aos seus protocolos: intensidade, época do treinamento em relação ao tratamento, métodos utilizados para análise e objetivos de estudo.

Com relação às variáveis relacionadas à prescrição desse tipo de exercício, não foram encontradas grandes variações no efeito cardioprotetor quando o exercício foi realizado antes, durante ou depois do tratamento. Porém, alguns resultados com relação ao tempo total de treinamento podem ser relevantes se articulados com a realidade dos tratamentos oncológicos, uma vez que sessões agudas ou uma única semana antes da aplicação de DOX mostraram resultados efetivos. A frequência não apresentou relação direta com os resultados dos referidos estudos, pois independente de sua variação, foram apresentadas evidências de efeitos protetores do exercício, principalmente sobre a disfunção cardíaca induzida pela DOX. A intensidade também não foi definitiva para a preservação da função cardíaca, porém o treinamento mais intenso esteve relacionado com melhoras no sistema antioxidante que não esteve presente em alguns estudos com intensidades mais baixas.

Novos estudos, com diferentes populações e tipos de prescrição de exercício físico são necessários antes de se afirmar que o exercício se configura parte efetiva do tratamento contra a cardiotoxicidade decorrente do tratamento com DOX.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maia TN, Araujo GBR, Teixeira JAC, Alves Junior ED, Dias KP.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. Instituto Nacional de Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
2. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
3. Sanft T, Irwin ML. Side effects and persistent effects of cancer surgery and treatment. In: American College of Sports Medicine, Irwin ML, eds. ACSM's guide to exercise and cancer survivorship. Champaign (IL): Human Kinetics; 2012.p.15-25
4. Korde LA. Diagnosis and treatment of cancer. In: American College of Sports Medicine, Irwin ML, eds. ACSM's guide to exercise and cancer survivorship. Champaign (IL):Human Kinetics; 2012.p.1-12
5. ACSM's guide to exercise and cancer survivorship / American College of Sports Medicine;Irwin ML (ed). Guide to exercise and cancer survivorship. Champaign (IL):Human Kinetics; 2012.
6. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. Arq Bras Cardiol. 2011;96(2 Suppl. 1):1-52.
7. Hayward R, Lyen CY, Jensen BT, Hydock DS, Schneider CM. Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):149-54.
8. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124(5):642-50.
9. Ascensão A, Magalhães J, Soares JM, Ferreira R, Neuparth MJ, Marques F, et al. Moderate endurance training prevents doxorubicin-induced in vivo mitochondrial pathology and reduces development of cardiac apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H722-31.
10. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(2):519-27.
11. Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M, Marques F, et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol*. 2005;100(3):451-60.
12. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(2):182-9.
13. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):147-54.
14. Hydock DS, Lien CY, Schneider CM, Hayward R. Exercise preconditioning protects against doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(5):808-17.
15. Kavazis AN, Smuder AJ, Min K, Tümer N, Powers SK. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):H1515-24.
16. Ascensão A, Lumini-Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Gonçalves IO, Moreira AC, et al. Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(1):37-49.
17. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Schneider CM, Hayward R. Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther*. 2011;10(1):47-57.
18. Ashraf J, Roshan VD. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4025-30.
19. Shirinbayan V, Roshan VD. Pretreatment effect of running exercise on HSP70 and DOX-induced cardiotoxicity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5849-55.
20. Martins RA, Minari AL, Chaves MD, Santos RW, Barbisan LF, Ribeiro DA. Exercise preconditioning modulates genotoxicity induced by doxorubicin in multiple organs of rats. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(4):293-6.
21. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(2):176-85.
22. Marques-Aleixo I, Santos-Alves E, Mariani D, Rizo-Roca D, Padrão AI, Rocha-Rodrigues S, et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. *Mitochondrion*. 2015;20:22-33.
23. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(2):R424-31.
24. Wonders KY, Hydock DS, Greufe S, Schneider CM, Hayward R. Endurance exercise training preserves cardiac function in rats receiving doxorubicin and the HER-2 inhibitor GW2974. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(6):1105-13.
25. Hydock DS, Parry TL, Jensen BT, Lien CY, Schneider CM, Hayward R. Effects of endurance training on combined goserelin acetate and doxorubicin treatment-induced cardiac dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(3):685-92.
26. Jensen BT, Lien CY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Exercise mitigates cardiac doxorubicin accumulation and preserves function in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):263-9.
27. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, Kenjale AA, Lane AR, Schwitzer ER, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol*. 2014;53(1):65-74.
28. American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.
29. Jones L, Dolinsky V, Haykowsky M, Patterson I, Jones L, Allen J, et al. Effects of aerobic training to improve cardiovascular function and prevent cardiac remodeling after cytotoxic therapy in early breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 102nd Annual Meeting of American Association of Cancer Research; 2011 Apr 2-6; Orlando, FL, USA. Philadelphia: AACR; Cancer Research.2011;71(8 Suppl):5024.

# Conheça a Família ABC



Seguindo a tendência dos principais periódicos internacionais da área de Cardiologia, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia apresentam seu mais novo projeto: a criação da Família ABC.

O projeto tem por finalidade ampliar a publicação de um grande número de artigos com mérito científico considerável, criando assim novos periódicos de áreas específicas da cardiologia atrelados ao nome e qualidade dos ABC.

A primeira integrante da família é a revista **ABC Imagem Cardiovascular**, vinculada ao Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Instale já o seu!**

[www.cardiol.br/movel](http://www.cardiol.br/movel)



Capture a imagem ao lado com o seu leitor QR Code e acesse a página com os aplicativos da SBC



## ARTIGO DE REVISÃO

## Entendendo a Hospitalização em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

### *Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure*

Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Luciana Morais Rabelo, Celso Vale Souza Jr.

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

### Resumo

A insuficiência cardíaca é um dos mais importantes e desafiadores problemas de saúde pública do século 21 e está associada com desfechos duros, como morte e internação hospitalar. Novos tratamentos para a insuficiência cardíaca, apesar da diminuição da mortalidade, não têm contribuído para a redução da hospitalização. Pacientes internados por insuficiência cardíaca têm uma elevada taxa de eventos (superior a 50%), com taxa de mortalidade entre 10 e 15% e taxa de rehospitalização em até 6 meses após a alta de 30 a 40%. Três grandes causas parecem afetar diretamente a rehospitalização de pacientes com insuficiência cardíaca: comorbidades, congestão e lesões em órgãos alvo. A transição do paciente internado para o paciente ambulatorial é um período de vulnerabilidade, devido à complexidade da natureza progressiva da insuficiência cardíaca, com impacto no prognóstico e que pode se estender por até 6 meses após a alta hospitalar. O médico tem um importante papel nas ações que podem minimizar o risco de internações por insuficiência cardíaca, e a abordagem multidisciplinar, associada à implementação de boas práticas embasadas em evidências científicas, pode reduzir o risco de internação. A aplicação de rotinas, que comprovadamente reduzem a internação hospitalar, deveria ser utilizada nos hospitais brasileiros. O objetivo desta revisão foi discutir as principais causas de hospitalização, seu impacto na

evolução da insuficiência cardíaca e as estratégias que podem ser adotadas para sua redução.

### Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é um dos mais importantes e desafiadores problemas de saúde pública do século 21 e está associada com desfechos duros, como morte e internação hospitalar.<sup>1-3</sup> A IC é altamente prevalente, com redução da expectativa e da qualidade de vida. O custo relacionado ao seu cuidado, principalmente à internação hospitalar, é bastante elevado, independente do fenótipo de apresentação, IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), IC com fração de ejeção na faixa média (40 a 49%)<sup>4</sup> e IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP).<sup>5</sup>

Em 2007, a IC foi responsável por 2,6% das hospitalizações e por 6% dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, consumindo 3% do total de recursos utilizados para atender todas as internações realizadas pelo sistema.<sup>6</sup> Estima-se que 26 milhões de pessoas sejam portadoras de IC em todo o mundo.<sup>4</sup>

A prevalência da IC vem aumentando no mundo, devido principalmente à melhora dos cuidados da doença isquêmica e do tratamento da própria IC, com medicamentos e dispositivos, como marca-passos e ventrículos artificiais, e também ao envelhecimento da população, o que leva ao crescimento dos custos relacionado às internações hospitalares para o sistema de saúde.<sup>7</sup>

Muitos pacientes com IC são idosos e apresentam comorbidades múltiplas, cardíacas e extracardíacas, como doença renal crônica, depressão, apneia do sono, hipertensão arterial, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, diabetes e doença pulmonar crônica,

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / mortalidade, Hospitalização / tendências, Comorbidade, Prognóstico, Adesão à Medicação.

**Correspondência:** Antonio José Lagoeiro Jorge

Universidade Federal Fluminense. Rua Coronel Bittencourt, 66, Boa Vista. CEP: 24900-000, Maricá, RJ – Brasil

E-mail: lagoeiro@cardiol.br; lagoeiro@globo.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20160060

Artigo recebido em 18/7/2016; revisado em 28/7/2016; aceito em 02/9/2016.

que se acentuam com o envelhecimento e podem contribuir para o aumento do risco de eventos como admissões hospitalares e reinternações. O prognóstico a longo prazo é ruim, e metade dos pacientes diagnosticados com IC morrem em até 5 anos após a primeira internação.<sup>8</sup> A taxa de sobrevida em 5 anos é menor do que a observada na maioria dos casos de câncer.<sup>9,10</sup>

A boa resposta das pessoas com IC às novas modalidades de tratamento não contribui para a redução das taxas de hospitalização relacionadas à síndrome. Algumas publicações recentes sugerem a tendência oposta, na qual se observam uma redução da mortalidade e um aumento das hospitalizações.<sup>11</sup> Este aparente paradoxo entre o emprego de novas modalidades no tratamento da IC e o aumento das hospitalizações pode ser, em parte, explicado pela utilização de dispositivos como ventrículos artificiais, ressincronizadores e desfibriladores cardíacos em pacientes com IC. Outro motivo estaria relacionado à utilização de medicamentos para IC, que aumentam a sobrevida, em doses subótimas. Recente pesquisa realizada nos países europeus mostrou que somente 25 a 30% dos pacientes no mundo real alcançam as doses de betabloqueadores recomendadas pelas diretrizes.<sup>12</sup>

A dificuldade em alcançar as doses máximas recomendadas dos medicamentos pode estar relacionada ao fato de que pacientes com IC são idosos e com múltiplas comorbidades e, por isso, toleram mal a medicação prescrita. Outras razões estão relacionadas à polifarmácia, à complexidade dos esquemas de prescrição para alcançar a dose ótima e ao fato de pacientes recentemente hospitalizados por IC não serem monitorados por profissionais de saúde de modo adequado, principalmente nos primeiros 30 dias, quando o risco de rehospitalização é muito elevado.<sup>13</sup> Estudos mostram que menos de um terço dos pacientes hospitalizados por IC foi avaliado por um cardiologista nos primeiros 3 meses após alta hospitalar.<sup>14</sup>

Pacientes com IC apresentam risco elevado para o desenvolvimento de uma nova condição: a síndrome de pós-hospitalização,<sup>15</sup> por conta da associação da alta complexidade dos cuidados em ambientes de terapia intensiva e a presença de comorbidades múltiplas, levando a uma exposição a diferentes estressores homeostáticos durante o período de hospitalização.<sup>16-19</sup>

A relevância do tema “reospitalização” na última década envolve dois pontos importantes: primeiro, a identificação de que reduzir essas taxas seria uma janela de oportunidades para a redução do desperdício no sistema de saúde e, em segundo, que a hospitalização promove um dano adicional ao coração e a outros órgãos. Hospitais nos Estados Unidos com altas taxas de reospitalização começaram a ser penalizados, o que levou a uma busca de estratégias, baseadas em evidências, capazes de melhorar o desempenho dessas instituições.<sup>20</sup>

A reospitalização permanece um desafio. Novas formas de cuidar dos pacientes com IC em estágio avançado, como assistência domiciliar, hospitais de longa permanência e estratégias envolvendo cuidados paliativos, começam a ser implementadas em nosso meio para esse grupo de pacientes em estágios avançados.

Cada vez mais, a integração de cardiologistas, médicos de família e equipes multidisciplinares vem sendo utilizada na linha de cuidado da IC, visando prolongar a vida, melhorar a capacidade funcional dos pacientes e reduzir a hospitalização. Esses resultados são considerados marcadores de eficácia na terapia em grandes estudos de IC.<sup>21</sup>

O presente trabalho teve como objetivo discutir as principais causas de hospitalização, seu impacto na evolução da IC e as estratégias que podem ser adotadas para sua redução.

## Insuficiência Cardíaca e Hospitalização

O número absoluto de casos de IC tem aumentado devido ao envelhecimento da população, à melhor sobrevida após o infarto do miocárdio e às modernas estratégias de tratamento da IC<sup>21</sup> (Quadro 1). Os portadores de IC podem, ao longo da vida, apresentar um súbito agravamento de seus sintomas, necessitando buscar atendimento na sala de emergência e sendo admitidos com síndrome de IC aguda. Essas frequentes descompensações levam à progressiva deterioração da função cardíaca e da qualidade de vida<sup>22</sup> (Figura 1).

Pacientes internados por IC têm elevada taxa de eventos (> 50%), com taxa de mortalidade entre 10 e 15% e de reospitalização em até 6 meses após a alta de 30 a 40%.<sup>24</sup>

**Quadro 1 – O panorama da insuficiência cardíaca (IC)**

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 em cada 5 adultos com idade > 40 anos terá IC                                                                |
| 1 em cada 5 pacientes com IC morrerá dentro de 1 ano                                                           |
| 3 dos maiores fatores de risco para IC vêm aumentando – idade, obesidade e diabetes                            |
| IC é a principal causa de internação no Brasil (SUS) em pessoas acima dos 60 anos                              |
| A prevalência de IC na Europa e Estados Unidos aumentará dos atuais 3% para 3,5% até 2030                      |
| O risco de morte súbita em IC é de 6 a 9 vezes maior quando comparado com a população sem IC                   |
| São 600 mil os novos casos de IC na Europa e 500 mil nos Estados Unidos por ano                                |
| Existem 26 milhões de pessoas com IC em todo o mundo                                                           |
| US\$ 28 bilhões foi o custo da IC em 2010 nos Estados Unidos, com previsão de US\$ 77,7 bilhões no ano de 2030 |

SUS: Sistema Único de Saúde.<sup>23</sup> Adaptado de Lopez-Sendón J e Montoro N.<sup>21</sup>



**Figura 1** – Insuficiência cardíaca como uma doença progressiva com deteriorização da função cardíaca e da qualidade de vida.

Adaptado de Gheorghiade M, et al. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. Am J Cardiol; 2005;96:11G-17G

A melhora dos resultados pós-alta hospitalar por IC permanece um dos maiores focos entre as necessidades não atendidas na prática clínica. O melhor entendimento dos mecanismos que pioram o prognóstico dos pacientes hospitalizados por IC e impactam diretamente na rehospitalização pode oferecer um melhor cuidado e, então, reduzir as taxas de readmissão hospitalar.

O aumento da prevalência da IC tem consequências diretas na hospitalização que é, hoje em dia, reconhecida como um dos mais importantes resultados em cardiologia. A piora do quadro clínico da IC resulta em hospitalização e está associada a uma elevada taxa de mortalidade e rehospitalização pós-alta, sendo o parâmetro

mais importante relacionado ao custo do cuidado nos pacientes com IC.<sup>25</sup> As causas de hospitalização são de difícil avaliação, pois são influenciadas não apenas por fatores clínicos, mas também sociais, culturais e econômicos.<sup>21</sup> O cardiologista, ao liderar sua equipe multidisciplinar, desenvolve um projeto terapêutico focado nos aspectos clínicos da IC e na abordagem das comorbidades. Pacientes com IC na Atenção Primária que apresentam história de internações hospitalares prévias devem ser acompanhados tanto pelo médico de família, como também por um cardiologista. Essa estratégia melhora a adesão a medicamentos e reduz a morbimortalidade da IC,<sup>26</sup> tendo sido

demonstrado, em um estudo populacional incluindo 10.599 pessoas com IC, que pacientes em consulta com o médico da Atenção Primária e o especialista até 30 dias após alta hospitalar apresentaram menor taxa de morte em 1 ano (7,2%) quando comparados com aqueles que só se consultaram com o médico da Atenção Primária (10,4%;  $p < 0,001$ ). Os cuidados feitos somente com cardiologista apresentaram tendência de aumento da mortalidade (*Hazard Ratio* – HR: 1,41 vs. Atenção Primária; Intervalo de Confiança de 95% – IC95%: 0,98 a 2,03;  $p = 0,067$ ). Pacientes que partilharam o cuidado tinham taxas mais elevadas de avaliação da fração de ejeção, e testes não invasivos para detecção de isquemia e de cateterismos cardíacos.<sup>26</sup>

### Principais Fatores que Influenciam nos Resultados Pós-Alta Hospitalar

A primeira internação hospitalar pode ser em consequência de um evento agudo por miocardite, doença coronariana, arritmia cardíaca ou doença valvar aguda, podendo ocorrer também por conta de uma descompensação de um quadro de IC crônica decorrente de infecção, não aderência ao tratamento farmacológico e não farmacológico, uso de medicamentos como anti-inflamatórios não hormonais, entre outros.

Pacientes ambulatoriais com IC crônica estável têm taxa anual de internação em torno de 31,9%. Essa taxa aumenta para 43,9% em pacientes que foram hospitalizados por quadro de IC aguda.<sup>27</sup> Estudos prospectivos longitudinais mostram resultados semelhantes, ao compararem pacientes que permanecem estáveis com aqueles hospitalizados por IC, porém a hospitalização está associada ao aumento do risco de morte, e seu efeito no prognóstico é semelhante ao descrito para pacientes com síndrome coronariana aguda.<sup>28</sup>

Três grandes causas parecem afetar diretamente a rehospitalização de pacientes com IC: comorbidades, congestão e lesões em órgãos alvo.<sup>28</sup>

Comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares têm um papel importante nos eventos pós-alta de pacientes com IC. São comorbidades cardiovasculares que podem precipitar a rehospitalização: isquemia miocárdica, arritmias (como a fibrilação atrial) e hipertensão arterial não controlada. Todas podem ser potencialmente tratadas no momento da primeira hospitalização.<sup>28</sup>

As comorbidades não cardiovasculares também são importantes no processo de rehospitalização, sendo

observado que, após a primeira internação por IC, 65% dos pacientes são reinternados por uma causa diferente da IC descompensada. Portanto, a maioria das rehospitalizações tem uma causa diferente de IC.<sup>19</sup>

Estudo mostrou que diabetes, doença renal crônica e anemia são fatores independentes associados com maior taxa de mortalidade e/ou reospitalização. Outras comorbidades não cardiovasculares, como infecções e doença pulmonar crônica, podem também ser causas de reospitalização.<sup>29</sup>

Na análise do *Cardiovascular Health Study* dos fatores de risco para todas as causas de hospitalização entre pacientes idosos com um novo diagnóstico de IC, três condições (diminuição de força muscular, diminuição da velocidade de marcha e depressão) foram considerados fatores de risco independentes para hospitalização após o diagnóstico de IC, mesmo quando foram considerados outros fatores sociais, demográficos e clínicos.<sup>30</sup>

Outros fatores relacionados às características dos pacientes, como não aderência ao tratamento, abuso alimentar, drogas, álcool, suporte familiar e social e acesso ao sistema de saúde, afetam diretamente a reospitalização.<sup>28</sup>

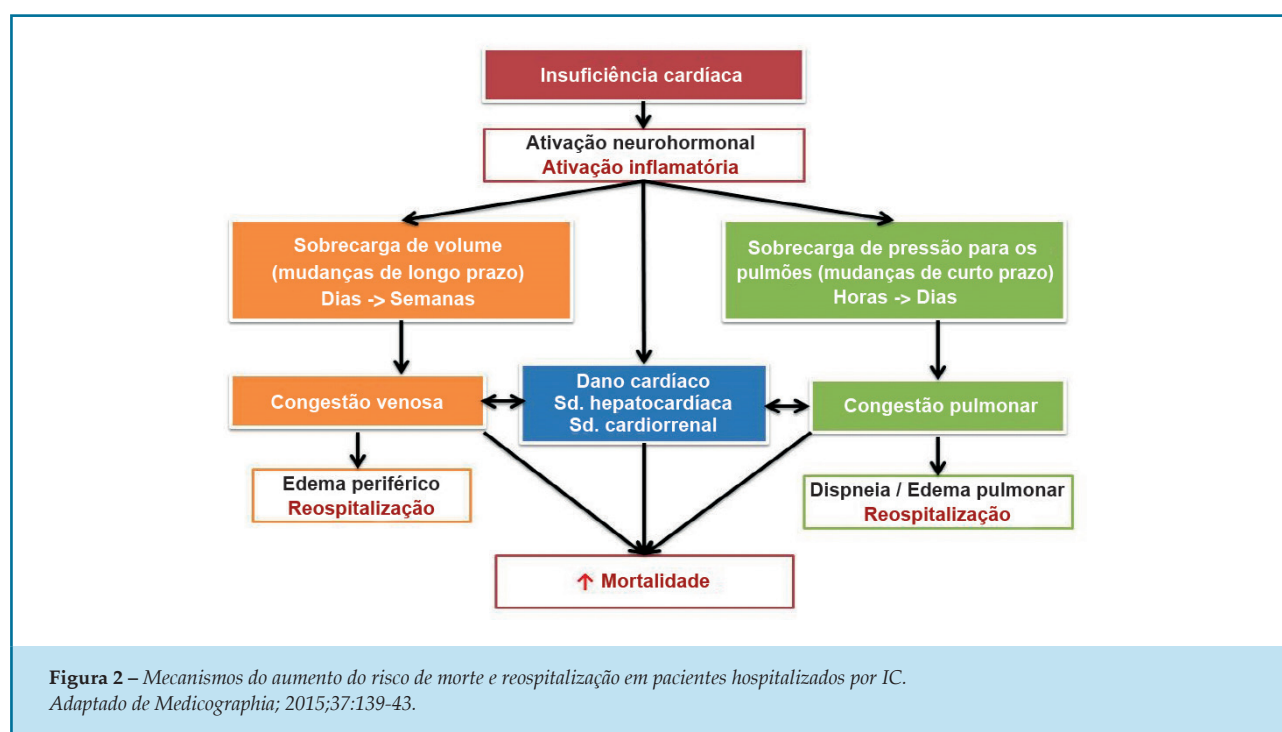
Congestão é considerada a principal causa de internação para ICFER e ICFEP e tem papel importante como causa de reospitalização e como marcador de morte após alta hospitalar.<sup>28,31,32</sup>

A lenta resolução dos sinais e sintomas de congestão durante os primeiros dias de hospitalização por IC está associada a resultados adversos e à sua forma mais grave de apresentação, manifestada por uma piora da IC durante o período de internação. Isso é um evento preditor independente de aumento da mortalidade.<sup>32</sup> A avaliação de sinais clínicos de congestão, como estertores pulmonares, pressão venosa de jugular, edema periférico e ganho de peso, é importante no momento da alta hospitalar e nos primeiros dias após a saída do hospital. Sinais clínicos, no entanto, são menos eficazes que marcadores da piora do quadro hemodinâmico para afastar congestão. Os níveis séricos dos peptídeos natriuréticos podem identificar congestão persistente, mesmo na presença de uma aparente melhora do quadro clínico.<sup>28,32</sup>

Estudos têm mostrado que marcadores de congestão, como ganho de peso e má resposta a diuréticos, estão associados com reospitalização e desfechos em curto prazo, mas não com mortalidade a longo prazo.<sup>33,34</sup>

O risco de morte após hospitalização por IC permanece aumentado entre 12 a 18 meses após o evento.<sup>35</sup> Esses dados indicam que o dano persistente de órgãos alvo, como coração, pulmões, rins, fígado e cérebro, estão associados à hospitalização. Além disso, outros marcadores, relacionados a lesões em órgãos e/ou perda de função destes, são associados a desfechos duros após a hospitalização por IC.<sup>28</sup>

A relação entre doença renal crônica e piora dos resultados em pacientes com IC está bem estabelecida.<sup>36</sup> Recentemente, o papel da disfunção hepática tem sido mostrado. O aumento da pressão na veia cava inferior causado pela congestão é transmitido ao fígado, levando a colestase e à morte de hepatócitos, com aumento das transaminases séricas. Tal fato foi associado com pior prognóstico, incluindo mortalidade por todas as causas.<sup>37</sup> (Figura 2)



### Fase Vulnerável da Insuficiência Cardíaca

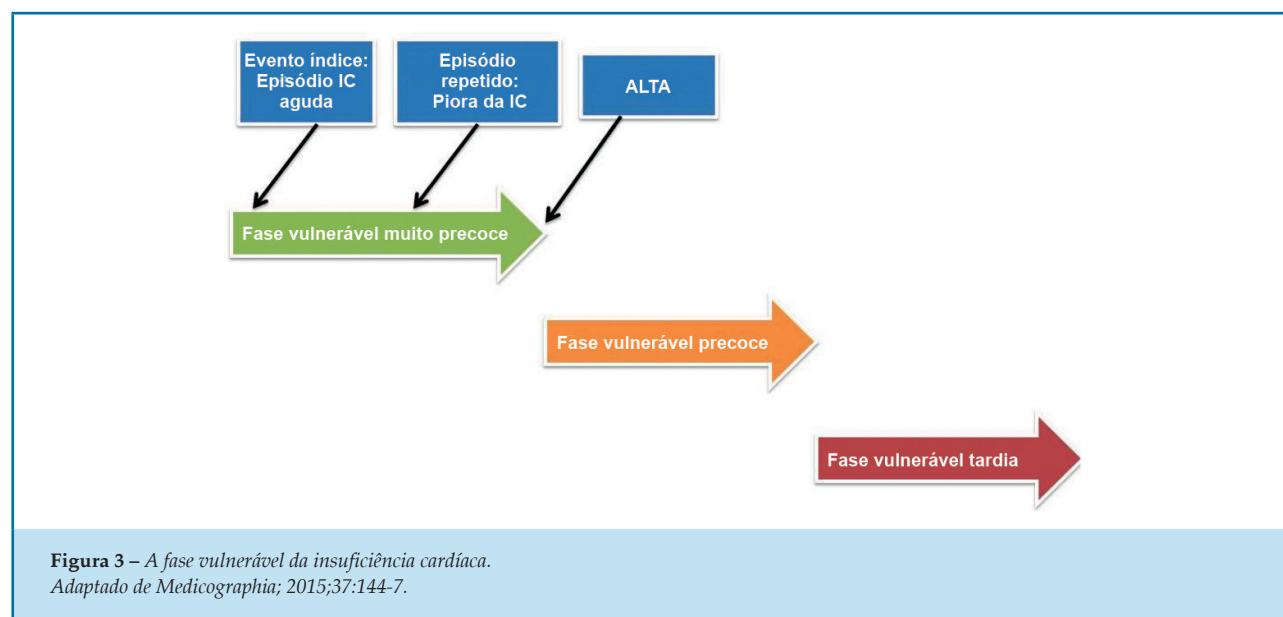
A fase vulnerável da IC é característica de pacientes com IC aguda e é definida como o período em que mudanças microambientais no modo de vida, após um episódio de IC descompensada, podem causar um aumento do risco para eventos cardiovasculares adversos, como morte e reospitalização por IC. Pacientes que superam essa fase sem intercorrências podem permanecer estáveis por um longo período de tempo.<sup>38</sup>

A fase vulnerável da IC, que ocorre em cada episódio de IC aguda, pode ser dividida em três subfases: fase muito precoce, fase precoce e fase tardia – tendo impacto variável para cada indivíduo<sup>38</sup> (Figura 3).

### Fase vulnerável muito precoce da insuficiência cardíaca

A fase vulnerável muito precoce se inicia com um episódio agudo de IC e se estende até alguns dias após a alta hospitalar. Após um período inicial de estabilização de um episódio agudo, cerca de 15% dos pacientes podem experimentar uma piora da IC intra-hospitalar, que está associada ao risco de eventos adversos.<sup>39</sup>

Essa fase é mais observada em pacientes que recebem alta antes da completa melhora da congestão, que normalmente ocorre entre 4 a 5 dias de hospitalização, ou que são afetados por comorbidades, lesões de órgão alvo e síndrome de pós-hospitalização.<sup>15</sup> A pressão exercida pelo sistema de saúde, estimulando altas hospitalares precoces, faz com que os médicos utilizem elevadas



doses de diuréticos em menores períodos de tempo para alcançarem a melhora da congestão.<sup>38</sup> Altas doses de diuréticos podem aliviar a congestão rapidamente, porém aumentam o custo da piora da função renal, e muitos pacientes poderiam permanecer relativamente congestos no momento da alta hospitalar. Disfunção renal e hepática podem determinar o prognóstico desses pacientes na fase vulnerável muito precoce.<sup>37</sup> A presença de anemia no momento da admissão contribui também para um pior resultado, quando não tratada corretamente nessa fase.<sup>38</sup>

Medicamentos de uso contínuo que modificam a evolução da IC não são fáceis de serem iniciados dentro de um curto período de tempo de hospitalização, e os pacientes podem experimentar um aumento do risco de rehospitalização ou morte após alta simplesmente por falta da administração da terapia correta. Esses pacientes necessitam de um seguimento realizado por uma equipe multidisciplinar em intervalos curtos de tempo. Diretrizes recomendam o contato telefônico em até 3 dias e uma visita médica em 2 semanas após alta.<sup>9</sup>

### Fase vulnerável precoce da insuficiência cardíaca

A fase vulnerável precoce se inicia após a alta hospitalar do paciente que teve um episódio de IC aguda. O período de internação foi adequado para a melhora da congestão, entretanto problemas relacionados à própria IC e também a outras comorbidades podem estar

presentes por terem sido agravados pela hospitalização. Na transição hospital-casa, enfermeiras especialistas em IC, nutricionistas, fisioterapeutas e farmacêuticos deveriam estar envolvidos no processo de educar o paciente para o autocuidado da IC, incluindo o processo de reabilitação, e para a reconciliação medicamentosa no cenário ambulatorial. Esses fatores (manejo da medicação, orientação dietética e reabilitação cardíaca) são determinantes importantes de vulnerabilidade após a IC aguda.<sup>38</sup>

Essa fase de vulnerabilidade também é relacionada a atitudes do paciente, de familiares e de cuidadores, ou seja, incorporação das mudanças de estilo de vida necessárias após alta hospitalar.

Dentre as rehospitalizações, 30% ocorrem nos primeiros 2 meses após a alta e são precedidas de eventos cardiovasculares, que podem ser prevenidos pela ação de uma equipe multidisciplinar.<sup>40</sup> Processos simples, mas eficazes, como uso correto da medicação, podem reduzir a taxa de rehospitalização, já que, em 50% dos pacientes com ICFER, as medicações não são prescritas de acordo com o recomendado nas diretrizes.<sup>41</sup>

As taxas de readmissão por IC em adultos jovens são similares as de idosos, o que sugere que o risco de rehospitalização está presente independentemente da idade.<sup>42</sup>

As infecções virais e bacterianas são causas importantes de descompensação da IC nessa fase e passíveis de prevenção por vacinação.<sup>43</sup>

A transição do paciente internado para o ambulatorial pode ser muito difícil no período vulnerável, devido à complexidade da natureza progressiva da IC. Múltiplas comorbidades, uso de polifarmácia de modo contínuo e dificuldade do paciente em perceber a gravidade de seu problema são fatores importantes para determinar o risco de vulnerabilidade na fase pós-alta.<sup>38</sup>

### Fase vulnerável tardia da insuficiência cardíaca

A fase vulnerável tardia, que se estende até 6 meses após a alta hospitalar, está relacionada à reativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), e as alterações hemodinâmicas ocorrem antes da congestão sistêmica. Independente dos hábitos de prática médica em áreas diferentes do mundo, o prognóstico dos pacientes para diferentes continentes é semelhante nessa fase.<sup>38</sup>

O pior prognóstico nessa fase poderia ser prevenido otimizando-se e aderência ao tratamento. A aderência à medicação e o apoio social melhoram a sobrevida livre de eventos cardíacos em pacientes com IC.<sup>44</sup>

Após a fase tardia, eventos adversos diminuem ao longo do tempo e, então, alcançam um platô, que pode se manter ao longo de vários meses. Durante o platô, a otimização de medidas modificadoras da doença, incluindo a utilização de dispositivos, é o principal alvo para controle da hospitalização.<sup>38</sup>

As fases de vulnerabilidade da IC podem durar em torno de 6 meses após um episódio de IC aguda e é determinante do prognóstico. Para evitar a ocorrência de desfechos, os pacientes deveriam receber alta pelo menos 24 a 48 horas após a estabilização hemodinâmica, estando eurolêmico, com medicação oral otimizada e função estável dos órgãos vitais, principalmente os rins e fígado.<sup>38</sup>

### Medidas para Redução da Reospitalização

#### Tratamento otimizado da insuficiência cardíaca

O cuidado hospitalar do paciente com IC deve ser visto como um *continuum*, com fases consecutivas (fase imediata, intermediária e pré-alta hospitalar), cada uma delas composta por diferentes metas de tratamento.<sup>45,46</sup>

A fase imediata se inicia na admissão e tem como objetivos a estabilização clínica (oxigenação periférica, suporte ventilatório e perfusão adequada), a melhora

dos sintomas (principalmente dispneia), a redução dos danos aos órgãos alvo (miocárdio, rins e fígado), a redução do risco de complicações precoces e a redução do tempo de permanência na unidade intensiva.<sup>45</sup>

Com a estabilização do quadro e a melhora dos sintomas, o paciente é transferido para a enfermaria, onde as próximas fases (intermediária e pré-alta hospitalar) são iniciadas. Esse período constitui o início da transição hospital-casa. O processo envolve a utilização de equipe multidisciplinar e as recomendações devem aproveitar um momento de melhor receptividade do paciente e de seus familiares, para a implementação de um plano de cuidados de longa duração. Nessa fase, os seguintes objetivos devem ser priorizados:<sup>45</sup> manutenção da estabilização do paciente com a otimização do tratamento; iniciar e titular as doses dos medicamentos que modificam a doença; identificação da etiologia de base da IC e comorbidades associadas; minimizar os estressores hospitalares; cuidadosa consideração para utilização de dispositivos nos pacientes adequados; otimização do estado hemodinâmico (euvoemia); estratificação do risco pré-alta com objetivo de identificar pacientes vulneráveis e de alto risco; envolvimento do paciente, de seus familiares e cuidadores em um programa de educação e cuidados da IC; e programa de reabilitação cardíaca.

#### Promoção do autocuidado

A promoção do autocuidado é definida como o encorajamento de um processo de tomada de decisão naturalística, que pacientes usam na escolha de comportamentos que mantêm a estabilidade fisiológica e a resposta para sintomas, assim que eles ocorrem. Ela pode ser uma grande aliada para os médicos que cuidam de pacientes com IC.<sup>47</sup>

Revisão sistemática de estudos randomizados sobre programas de cuidados multidisciplinares de pacientes com IC mostrou que o aumento de atividades de autocuidado dos pacientes reduziu de modo efetivo a hospitalização por IC, (Razão de Risco – RR = 0,66; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% = 0,52- 0,83), e por todas as causas de hospitalização (RR = 0,73; IC95% = 0,57-0,93), porém sem efeito na mortalidade (RR = 1,14; IC95% = 0,67-1,94).<sup>48</sup>

Outra revisão sistemática de estudos randomizados, que focou especificamente em intervenções de autocuidado (seis estudos com 857 pacientes),

mostrou que as atividades de autocuidado reduziram a reospitalização por IC (*Odds Ratio* – OR = 0,44; IC95% = 0,27-0,71;  $p = 0,001$ ) e a hospitalização por todas as causas (OR = 0,59; IC95% = 0,44-0,80;  $p = 0,001$ ), sem efeito significativo, no entanto, na mortalidade (OR = 0,93; IC95% = 0,57-1,51;  $p = 0,76$ ).<sup>49</sup> Nessa revisão, os pacientes mantinham o papel primário no cuidado de sua condição de saúde, que incluía sessões educacionais ou um *software* educacional oferecendo informações sobre sinais e sintomas de IC, importância do controle do peso diário, restrições dietéticas e importância da aderência à medicação.

### Monitorização por biomarcadores

Evidências científicas sugerem que dosagens plasmáticas seriadas de peptídeos natriuréticos (Peptídeo Natriurético Cerebral – BNP e Porção N-Terminal do Pró-Hormônio do Peptídeo Natriurético do Tipo B – NT-proBNP) podem promover uma melhora significativa na redução das internações por IC. Recente metanálise, que incluiu 14 estudos com 3.004 pacientes com IC avaliou se o uso do BNP para guiar o tratamento reduziria o risco de reospitalização por IC. O estudo observou diminuição do risco da reospitalização por IC (RR = 0,79; IC95% = 0,63-0,98;  $p = 0,03$ ), mas não teve efeito no risco de morte (RR 0,94; IC95% = 0,81-1,08;  $p = 0,39$ ) ou de reospitalização por todas as causas (RR = 0,97; IC95% = 0,89-1,07;  $p = 0,56$ ). O estudo também observou que mudanças nos valores dos níveis de BNP podem ter efeitos significativos nos resultados clínicos dos pacientes com IC. A terapia guiada pelo BNP não foi associada ao aumento do risco de efeitos adversos.<sup>50</sup>

Embora a estratégia da utilização do BNP tenha efeitos benéficos, com a diminuição da mortalidade de pacientes com idade menor que 75 anos, ela não se mostrou eficaz nos pacientes com idade maior que 75 anos, que representam a maioria dos pacientes com IC.<sup>13</sup>

Recentemente a Diretriz Europeia de IC recomendou o emprego dos peptídeos natriuréticos como uma nova estratégia na otimização do tratamento de pacientes na IC crônica.<sup>4</sup>

### Telemedicina

A telemedicina é um termo genérico, que engloba diferentes situações de controle dos pacientes utilizando

telemonitorização e suporte telefônico estruturado. Dessa forma, faz-se uma monitorização remota à distância de marcadores como peso, frequência cardíaca, pressão arterial, oximetria, eletrocardiograma e também a pressão arterial pulmonar, por meio de sofisticados dispositivos implantáveis.<sup>13</sup>

Uma metanálise avaliou 9.805 pacientes para demonstrar a eficácia da telemonitorização e do suporte telefônico estruturado em pacientes com IC. O estudo mostrou que a telemonitorização reduziu todas as causas de mortalidade (RR = 0,66; IC95% = 0,54-0,81;  $p < 0,0001$ ), e o suporte telefônico estruturado mostrou resultado similar, porém não significativo (RR = 0,88; IC95% = 0,76-1,01;  $p = 0,08$ ). Tanto a telemonitorização (RR = 0,79; IC95% = 0,67-0,94;  $p = 0,008$ ), como o suporte telefônico (RR = 0,77; IC95% = 0,68-0,87;  $p < 0,0001$ ) reduziram as hospitalizações relacionadas à IC. Ambos os procedimentos melhoraram a qualidade de vida e a classe funcional; reduziram custo; e foram bem aceitos pelos pacientes, com melhora no seguimento da prescrição médica e no autocuidado. Telemonitoramento e suporte telefônico estruturado são intervenções eficazes para melhorar resultados em pacientes com IC.<sup>51</sup>

O emprego de um dispositivo implantado na artéria pulmonar de pacientes com IC avançada recentemente foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e demonstrou ser capaz de reduzir a morbimortalidade na IC.<sup>52</sup>

### Conclusões

O cardiologista tem um importante papel na liderança das ações que possam minimizar o risco de internações por insuficiência cardíaca. Em diferentes cenários, observamos que a internação por insuficiência cardíaca representa um problema importante de saúde pública. A abordagem multidisciplinar associada à implementação de boas práticas embasadas em evidências científicas pode reduzir o risco de internação. A aplicação dessas rotinas, que comprovadamente reduzem a internação hospitalar, deveria ser feita nos hospitais brasileiros.

## Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mesquita ET, Jorge AJL. Redação do manuscrito: Mesquita ET, Jorge AJL, Rabelo LM, Souza Jr. CV. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita ET, Jorge AJL, Rabelo LM, Souza Jr. CV.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Referências

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1565-74.
3. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98(21):2282-9.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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(8):2931-975.
5. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1088-92.
6. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian guidelines on chronic heart failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl.1):3-70.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-60.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-319.
10. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-47.
11. Heidenreich PA, Sahay A, Kapoor JR, Pham MX, Massie B. Divergent trends in survival and readmission following a hospitalization for heart failure in the Veterans Affairs health care system 2002 to 2006. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):362-8.
12. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
13. Komajda M. Hospitalization for heart failure: can we prevent it? Can we predict it? [Editorial]. *Medicographia*. 2015;37(2):119-21.
14. Cohen Solal A, Leurs I, Assayag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al; French National College of Cardiologists. Optimization of heart failure medical treatment after hospital discharge according to left ventricular ejection fraction: the FUTURE survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(6-7):355-65.
15. Mesquita ET, Cruz LN, Mariano BM, Jorge AJ. Post-hospital syndrome: a new challenge in cardiovascular practice. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(5):540-4.
16. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LJ, Barreto-Filho JA, et al. Hospital readmission performance and patterns of readmission: retrospective cohort study of Medicare admissions. *BMJ*. 2013;347:f6571.
17. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med*. 2011;124(2):136-43.
18. van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *CMAJ*. 2011;183(7):E391-402.
19. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LJ, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309(4):355-63.
20. Ziaeian B, Fonarow GC. The prevention of hospital readmissions in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):379-85.
21. Lopez-Sendón J, Montoro N. The changing landscape of heart failure outcomes. *Medicographia*. 2015;37(2):125-34.
22. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):11G-17G.
23. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de saúde. Estatísticas vitais. [Acesso em 2015 nov 10]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>
24. Cotter G, Metra M, Davison BA, Senger S, Bourge RC, Cleland JG, et al. Worsening heart failure, a critical event during hospital admission for acute heart failure: results from the VERITAS study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1362-71.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

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

25. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al; EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
26. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, Alter DA, Schull MJ, You JJ, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation*. 2010;122(18):1806-14.
27. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
28. Metra M, Carubelli V, Castrini I, Ravera A, Sciatti E and Lombardi C. Postdischarge outcomes of patients hospitalized for heart failure. *Medicographia*; 2015;37(2):139-43.
29. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11.
30. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):635-42.
31. Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Senni M, Sato N, Nodari S, et al. Combination decongestion therapy in hospitalized heart failure: loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and vasopressin antagonists. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(7):799-809.
32. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391-403.
33. Blair JE, Khan S, Konstam MA, Swedberg K, Zannad F, Burnett JC Jr, et al; EVEREST Investigators. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1666-73.
34. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al; RELAX-AHF Investigators. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome--an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1230-40.
35. Kristensen SL, Jhund PS, Køber L, Preiss D, Kjekshus J, McKelvie RS, et al. Comparison of outcomes after hospitalization for worsening heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with heart failure and reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(2):169-76.
36. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.
37. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(10):742-9.
38. Yilmaz MB, Mebazaa A. Definition and characteristics of the vulnerable phase in heart failure. *Medicographia*; 2015;37(2):144-7.
39. Cotter G, Metra M, Davison BA, Senger S, Bourge RC, Cleland JG, et al. Worsening heart failure, a critical event during hospital admission for acute heart failure: results from the VERITAS study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1362-71.
40. Chun S, Tu JV, Wijesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, Lee DS. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):414-21.
41. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ; National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876-86.
42. Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Hsieh AF, Bernheim SM, Krumholz HM. Readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia among young and middle-aged adults: a retrospective observational cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001737.
43. Martins WA, Ribeiro MD, Oliveira LB, Barros Lda S, Jorge AC, Santos CM, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):240-5.
44. Wu JR, Frazier SK, Rayens MK, Lennie TA, Chung ML, Moser DK. Medication adherence, social support, and event-free survival in patients with heart failure. *Health Psychol*. 2013;32(6):637-46.
45. Ponikowski P, Jankowska EA. Treatment optimization in heart failure patients from admission to discharge. *Medicographia*; 2015;37(2):149-54.
46. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501-6.
47. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(12):1141-63.
48. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810-9.
49. Jovicic A, Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Effects of self-management intervention on health outcomes of patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:43.
50. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Entell H, et al. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67.
51. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):1028-40.
52. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66.

## RELATO DE CASO

### Necrose da Gordura Epipericárdica. Um Importante Diagnóstico Diferencial na Dor Torácica

#### *Epipericardial Fat Necrosis. An Important Differential Diagnosis of Chest Pain*

Núbia Bernardes Carvalho,<sup>1</sup> Natália de Paula Lopes e Silva,<sup>1</sup> Pedro Paulo Nunes Pereira, André Volani Morganti, Sinval Lins Silva, André Silva Rodrigues

Pósgraduação Ciências Médicas de Minas Gerais (PGCM - MG)<sup>1</sup>; Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG – Brasil

#### Introdução

A Necrose da Gordura Epipericárdica (EPFN, do inglês *epipericardial fat necrosis*) é uma condição rara, benigna e autolimitada, descrita pela primeira vez em 1957 por Jackson et al.<sup>1</sup> Atualmente há somente 33 casos descritos na literatura.<sup>1-9</sup>

A fisiopatologia da doença permanece incerta. Prováveis fatores predisponentes incluem a torção do pedículo vascular do tecido adiposo, alterações estruturais que deixam o tecido mais vulnerável e a obesidade, que, assim como a manobra de Valsalva, pode levar ao aumento da pressão dos capilares, ocasionando hemorragia dentro do tecido adiposo. Há ainda relatos de associação com trauma torácico ou infecções.<sup>9</sup>

Apresenta-se como uma dor pleurítica aguda, sendo um diagnóstico diferencial importante de dor torácica em pacientes hígidos que mantêm dados vitais estáveis e exames laboratoriais inalterados.

A EPFN é diagnosticada em geral pela Tomografia Computadorizada (TC) e, em alguns casos, observa-se opacificação paracárdica na radiografia de tórax.<sup>3</sup>

#### Relato dos casos

##### Caso 1

Homem, neurocirurgião, 62 anos, hígido, admitido em pronto-socorro com dor torácica ventilatório-dependente há 2 dias associada à dispneia aos médios

#### Palavras-chave

Necrose Gordurosa / fisiopatologia, Pericárdio, Obesidade, Dor no Peito, Dispneia.

esforços. Exame físico e laboratoriais sem alterações. Na angiotomografia de tórax não houve falha de enchimento vascular. Restante do exame com aspectos tomográficos preservados. A Ressonância Magnética (RM) do tórax identificou imagem alongada, com intensidade de sinal de gordura, na gordura epipericárdica, apresentando realce pelo contraste dos planos tissulares circunvizinhos, sugerindo infarto da gordura com alterações inflamatórias adjacentes (Figura 1, 2). Foi sugerido o diagnóstico de necrose da gordura epipericárdica, e o paciente recebeu alta com Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). Houve remissão dos sintomas dentro de 2 dias.

##### Caso 2

Homem, 60 anos, hígido, procurou serviço de urgência e emergência por dor torácica ventilatório-dependente associada à dispneia de início recente. Exames laboratoriais e eletrocardiograma sem alterações. Na angiotomografia não houve falha de enchimento vascular. Na avaliação mediastinal, identificou-se densificação da gordura epipericárdica, com realce pelo contraste, sugerindo infarto associado a alterações inflamatórias (Figura 3, 4). O paciente recebeu alta com AINES.

#### Discussão

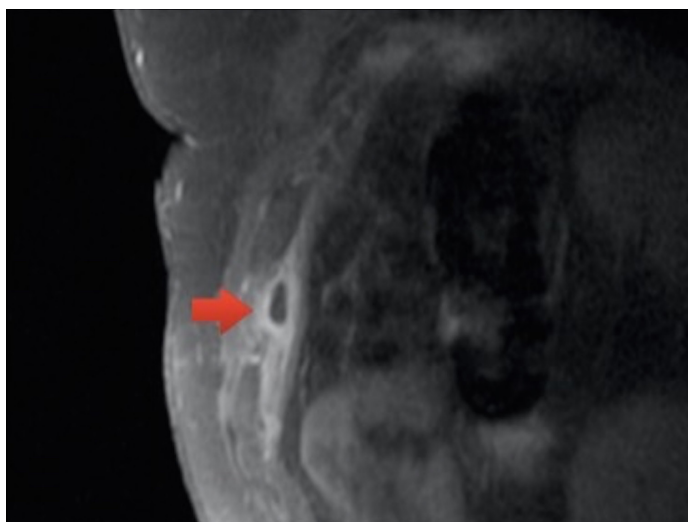
A necrose da gordura epipericárdica é uma causa incomum, ou pouco relatada por subdiagnóstico, de dor torácica. Manifesta-se geralmente com dor torácica pleurítica e dispneia, sendo um diagnóstico diferencial de condições graves, como o tromboembolismo pulmonar e o infarto agudo do miocárdio. A dor dura geralmente alguns dias, mas pode, eventualmente, perdurar por meses. Nos casos relatados até o momento,

**Correspondência:** Núbia Bernardes Carvalho •

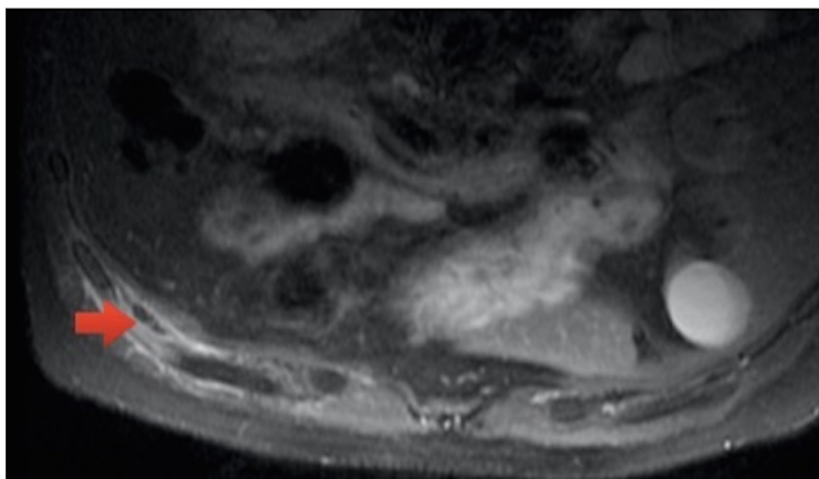
Avenida do Contorno, 9.530, Barro Preto. CEP: 30140-062. Belo Horizonte, MG, Brasil.  
E-mail: nubia\_bc@hotmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170012

Artigo recebido em 31/07/2016, revisado em 21/10/2016, aceito em 28/11/2016



**Figura 1** – Corte sagital de ressonância magnética na ponderação T1 com saturação de gordura pós contraste.



**Figura 2** – Corte axial de ressonância magnética na ponderação T1 saturação de gordura pós contraste. Paciente em decúbito ventral.

acomete igualmente ambos os sexos e a faixa etária média é de 50 anos.

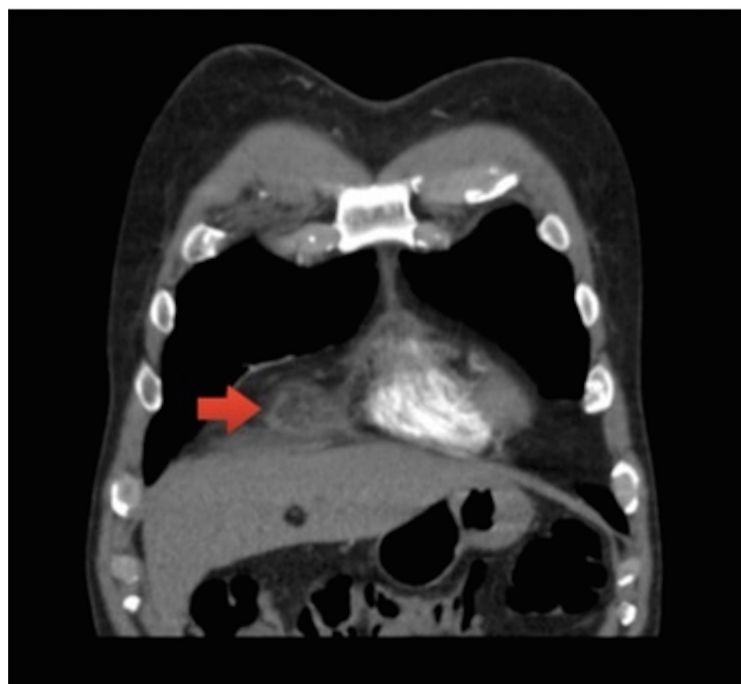
A EPFN assemelha-se à apendagite, necrose do apêndice epiploico, que cursa com dor abdominal localizada e também autolimitada.

A dificuldade do diagnóstico está na inespecificidade dos sinais e sintomas, tornando os exames de imagem essenciais, uma vez que o eletrocardiograma e os exames laboratoriais são, em sua grande maioria, normais. A TC mostra uma lesão epipericárdica, encapsulada, arredondada, que contém gordura, associada ou não ao

espessamento do pericárdio adjacente e à presença de derrame pleural. A RM revela uma lesão epipericárdica com alto sinal em T2, típico de edema do tecido adiposo, com realce moderado após administração do gadolínio, sugestivo de um processo inflamatório em atividade. No raio X, menos específico, pode ser vista opacidade paracardíaca, com ou sem velamento do seio costofrênico. Como diagnóstico diferencial radiológico, incluem-se neoplasias pericárdicas primárias ou secundárias, cisto pericárdico, câncer de pulmão, hérnia de Morgagni ou cisto broncogênico.



**Figura 3** – Corte axial de angio-TC de tórax.



**Figura 4** – Corte coronal de angio-TC de tórax.

O diagnóstico definitivo se dá por análise anatomopatológica do fragmento ressecado cirurgicamente, o que tem caído em desuso devido à acurácia dos exames de imagem e ao caráter benigno

e autolimitado da doença. Quando realizado, os achados patológicos descritos são de células adiposas necróticas circundadas por macrófagos, neutrófilos ou tecido fibroso.

O tratamento é realizado com sintomáticos, como anti-inflamatórios não esteroidais.

Desde 2005, quando foi descrito o primeiro caso de tratamento conservador bem-sucedido,<sup>3</sup> a radiologia têm desempenhado um papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento da EPFN.

## Conclusão

A necrose da gordura epipericárdica é uma condição pouco relatada por provável subdiagnóstico, sendo importante que clínicos, cardiologistas e radiologistas a tenham como diagnóstico diferencial da dor torácica aguda, após exclusão de causas mais graves como tromboembolismo pulmonar ou infarto agudo do miocárdio.

O diagnóstico definitivo é por análise anatomopatológica, mas a EPFN tem sido cada vez mais diagnosticada baseada em exames de imagem associados a um contexto clínico sugestivo. A facilitação atual do diagnóstico, juntamente de um desfecho clínico favorável, reforça a segurança da conduta conservadora.

## Referências

1. Jackson RC, Clagett OT, McDonald JR. Pericardial fat necrosis: report of three cases. *J Thorac Surg.* 1957;33(6):723-9.
2. Runge T, Greganti MA. Epipericardial fat necrosis – a rare cause of pleuritic chest pain: case report and review of the literature. *Arch Med Sci.* 2011;7(2):337-41.
3. Pineda V, Caceres J, Andreu J, Vilar J, Domingo ML. Epipericardial fat necrosis: radiologic diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(5):1234-6.
4. van den Heuvel DA, van Es HW, Cirkel GA, Bos WJ. Acute chest pain caused by pericardial fat necrosis. *Thorax.* 2010;65(2):188.
5. Giassi KS, Costa AN, Apanavicius A, Bachion GH, Musolino RS, Kairalla RA. Epipericardial fat necrosis: an unusual cause of chest pain. *J Bras Pneumol.* 2013;39(5):627-9.
6. Lacasse MC, Prenovault J, Lavoie A, Chartrand-Lefebvre C. Pericardial fat necrosis presenting as acute pleuritic chest pain. *J Emerg Med.* 2012;44(2):e269-71.
7. Mazzamuto G, Ghaye B. Epipericardial fat necrosis. *JBR-BTR* 2012;95(3):154-5.
8. Peres Claro I, Magalhães V, Correia I, Campos P, Sotto-Mayor R, Bugalho de Almeida A. [Epipericardial fat necrosis - Case report]. *Rev Port Pneumol.* 2010;16(3):507-12.
9. Fred HL. Pericardial fat necrosis: a review and update. *Tex Heart Inst J.* 2010; 37(1): 82-84.

## Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Silva SL, Rodrigues AS. Redação do manuscrito: Carvalho NB, Lopes e Silva NP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira PPN, Morganti AV, Rodrigues AS.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de pós-graduação de Núbia Bernardes Carvalho e Natália de Paula Lopes e Silva pela Pós-graduação de Ciências Médicas de Minas Gerais - PGCM - MG.

## RELATO DE CASO

### Raro Caso de Crise Hipertensiva Secundária à Epilepsia Diencefálica

#### *Rare Case of Hypertensive Crisis Secondary to Diencephalic Epilepsy*

Renato Niemeyer de Freitas Ribeiro;<sup>1</sup> Wolney de Andrade Martins;<sup>2</sup> Bruno Niemeyer de Freitas Ribeiro<sup>3</sup>

Hospital de Clínicas de Jacarepaguá;<sup>1</sup> Curso de Especialização em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF);<sup>2</sup> Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

#### Introdução

A crise hipertensiva (CH) é situação clínica caracterizada pela elevação rápida e inapropriada, intensa e sintomática da pressão arterial, com ou sem risco de deterioração dos órgãos-alvo.<sup>1</sup> A CH apresentou um decréscimo em sua incidência, muito provavelmente devido ao avanço da terapêutica anti-hipertensiva ambulatorial,<sup>2</sup> mas, ainda assim, representa um desafio na prática clínica emergencial. Em mais de 80% dos casos, os pacientes já possuem um diagnóstico prévio de hipertensão arterial (HA).<sup>3</sup> Entretanto, a HA não diagnosticada ou causas secundárias podem ser as etiologias da CH.

#### Relato do caso

Paciente feminina, 49 anos, angolana, deu entrada no serviço de emergência de hospital secundário, com letargia e confusão mental; sudorese fria e profusa; níveis de pressão arterial elevados (238 x 146 mmHg) e taquicardia (102 bpm); ausculta cardíaca e pulmonar normais e sem sinais neurológicos focais. Foi caracterizada como emergência hipertensiva. Relatou episódios similares de início na adolescência, com sudorese profusa e fria, seguida de ereção de pelos, porém de resolução espontânea e curta duração. Paciente negou uso de drogas ilícitas, contraceptivos ou terapia de reposição hormonal.

Os exames laboratoriais hemograma, glicemia, sódio, potássio, CK-MB e troponina I séricos estavam dentro da normalidade. Foi realizado eletrocardiograma (ECG) (Figura 1) que evidenciou taquicardia sinusal.

#### Palavras-chave

Hipertensão / complicações, Encefalopatia Hipertensiva / complicações, Epilepsia, Doenças Hipotalâmicas.

A tomografia computadorizada do crânio foi normal. A investigação diagnóstica foi complementada com realização de ecocardiograma transtorácico, ecoDoppler de artérias renais e aortografia, além de pesquisa laboratorial para feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperaldosteronismo e dosagem de hormônios tireoidianos, com todos os exames referidos dentro dos parâmetros de normalidade.

Foi iniciada terapêutica para emergência hipertensiva, transferida para o centro de terapia intensiva (CTI) sob uso de nitrato venoso, atingindo o valor de 162 x 104 mmHg na quarta hora de internação.

Durante a permanência na enfermaria, foram suspensos os anti-hipertensivos, uma vez que a paciente mostrou-se intolerante aos mesmos, fazendo hipotensão sob doses mínimas (maleato de enalapril 5 mg, duas vezes ao dia).

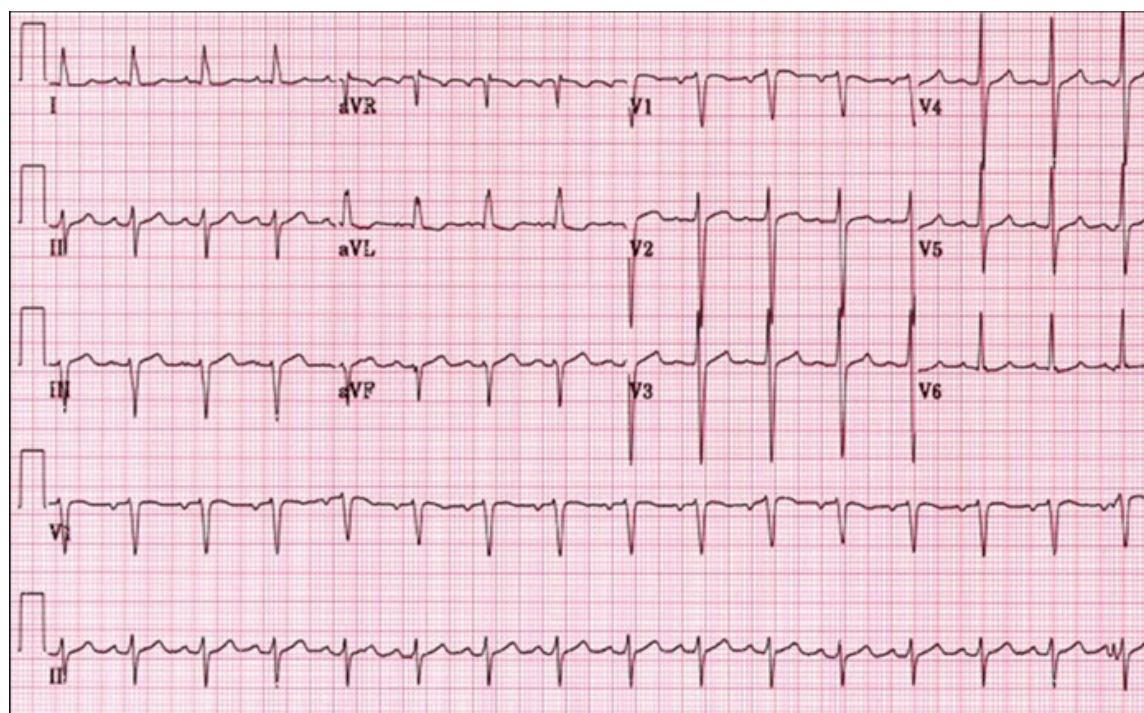
No acompanhamento ambulatorial, permaneceu assintomática, com exame físico persistentemente normal, mesmo sem uso de anti-hipertensivos.

Cerca de três meses após o episódio inicial, manifestou os mesmos sintomas, com nova internação em CTI, onde apresentou comportamento clínico semelhante, ou seja, níveis notadamente elevados de pressão arterial responsivos apenas ao nitrato intravenoso, com posterior hipotensão e intolerância às baixas doses de anti-hipertensivos.

Baseado na história clínica da primeira internação, foi realizado eletroencefalograma (EEG) (Figura 2) no momento dessa segunda crise hipertensiva, evidenciando espículas positivas (14 e 16 por segundo), tendo sido estabelecido o diagnóstico de epilepsia diencefálica. Foram feitas duas dosagens de catecolaminas plasmáticas, uma no momento da crise e outra 24 horas depois. A primeira foi elevada e a segunda normal, o que corroborou o diagnóstico.<sup>4</sup> Iniciou-se terapêutica com carbamazepina,<sup>4</sup> obtendo-se boa resposta terapêutica.

**Correspondência:** Renato Niemeyer de Freitas Ribeiro

Estrada do Capenha, 1431, apartamento 202, bl 01. CEP 22743-041, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ – Brasil  
E-mail: renato.niemeyer@hotmail.com



**Figura 1** – ECG: ritmo sinusal taquicárdico, PR 0,16 segundos, frequência cardíaca 150 bpm; bloqueio divisional anterossuperior.

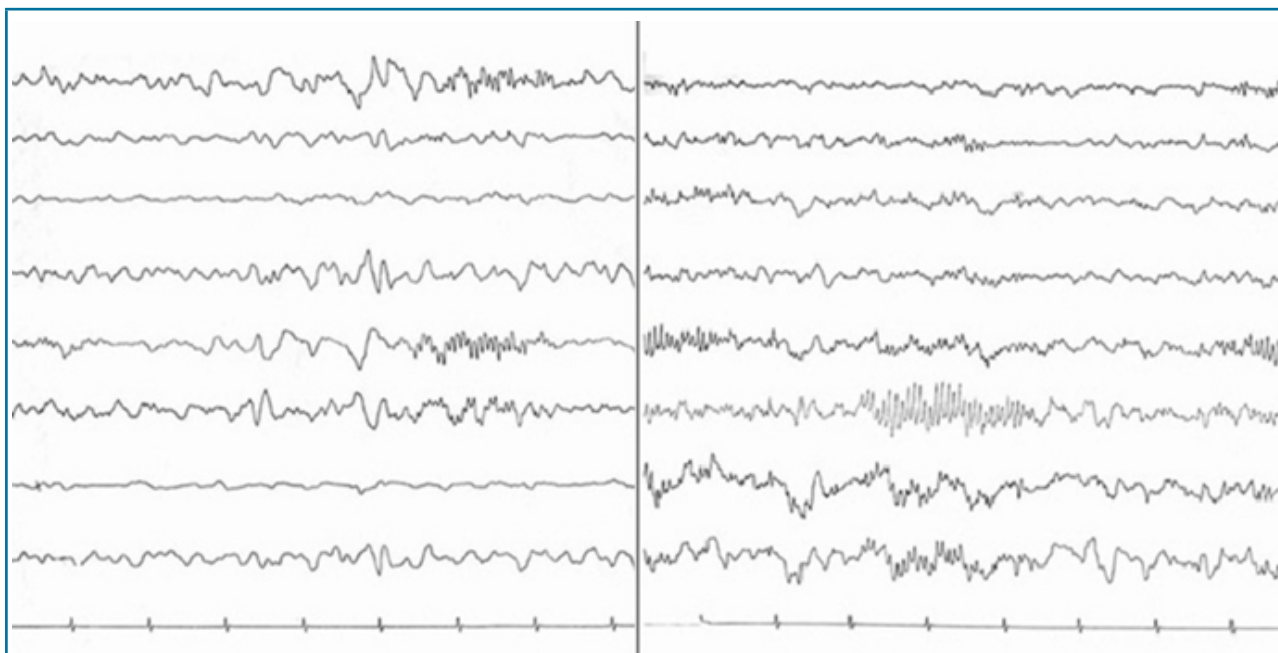
Apresentou ainda um terceiro episódio nove meses após o inicial, porém, durante o período de internação, confessou ter suspenso a carbamazepina por conta própria. Desde então, mantém-se assintomática, sob acompanhamento ambulatorial regular e uso contínuo da carbamazepina.

## Discussão

Apesar de a maior parte dos casos de CH ocorrer em pacientes previamente hipertensos, em especial naqueles com tratamento irregular, e de a principal etiologia ser idiopática,<sup>2</sup> causas secundárias sempre devem estar na mente do médico assistente. Na paciente em questão, a origem das crises se devia a uma epilepsia diencefálica. É importante salientar a importância das epilepsias nos países em desenvolvimento dos continentes africano, latino-americano e asiático, onde a taxa de prevalência é 4 a 5 vezes maior que em países industrializados.<sup>5</sup>

O diencefalo é a estrutura do sistema nervoso central formada pelo tálamo, hipotálamo, epitálamo

e subtálamo. No contexto do caso clínico em questão, vale ressaltar o papel do tálamo no comportamento emocional e ativação cortical e do hipotálamo na regulação do sistema nervoso autônomo e da temperatura corporal. A epilepsia diencefálica é uma entidade clínica em que descargas originárias do hipotálamo ou da porção anterior do tálamo podem provocar tremores, ereção de pelos, sensação de medo, sudorese, plenitude, náuseas e dispneia, além de taquicardia e elevação pressórica, entre outros sinais de disfunção simpática. O EEG é um instrumento importante no diagnóstico, pois demonstra espículas positivas (14 e 16 segundos), em complementação à avaliação clínica e resposta aos anticonvulsivantes. Distúrbios de ansiedade entram em seu diagnóstico diferencial. Vale ressaltar o fato de que em uma CH derivada de um *status epilepticus*, não relacionado à encefalopatia hipertensiva, o paciente pode apresentar hipotensão, após o evento inicial de hipertensão aguda,<sup>5</sup> como a paciente em questão. Também é importante citar que a maior parte dos casos de epilepsia diencefálica associada à hipertensão grave é relatada em pacientes



**Figura 2** – EEG: espículas positivas (14 e 16 por segundo).

comatosos, vítimas de trauma cranioencefálico grave,<sup>6,7</sup> no entanto, a paciente referida não apresentou histórico algum de trauma craniano. O tratamento com carbamazepina resulta em boa resposta,<sup>4</sup> tendo como segunda opção a gabapentina.<sup>7</sup>

Concluindo, apesar de ser uma causa rara de CH, a epilepsia diencefálica deve ser considerada quando se excluem outros diagnósticos diferenciais, e o paciente apresenta hipotensão secundária ao uso de anti-hipertensivos de manutenção.

### Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Ribeiro RNF, Martins WA, Ribeiro BNF. Revisão crítica do manuscrito quanto

ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Ribeiro BNF.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

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

### Referências

1. Silva MA, Rivera IR, Santos AC, Barbosa CF, Oliveira Filho CA. Hypertensive crisis, pseudo-hypertensive crisis and symptomatic increase in blood pressure. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(5):329-36.
2. Victor RG, Kaplan NM. Hipertensão sistêmica: mecanismos e diagnóstico. In: Braunwald E. *Tratado de doenças cardiovasculares*. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1027-70.
3. Rodriguez P, O'flaherty M, Forcada P, Grassi D, Diaz M, Ferrante D, et al. Estudio REHASE (Relevamiento de Hipertensión Arterial Severa en Servicios de Emergencia): características de la población y respuesta a una estrategia de manejo. *Rev Argent Cardiol.* 2006;74(2):102-8.
4. Metz AS, Halter JB, Porte D Jr, Robertson RP. Autonomic epilepsy: clonidine blockade of paroxysmal catecholamine release and flushing. *Ann Intern Med.* 1978;88(2):189-93.
5. Scorza FA, Arida RM, Albuquerque M, Cavalheiro EP. Epilepsias e hipertensão arterial sistêmica. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12(2):219-24.
6. Hörtnagl H, Hammerle AF, Hackl JM, Brücke T, Rimpl E, Hörtnagl H. The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. *Intens Care Med.* 1980;6(3):169-77.
7. Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA, Nordenbo A, Cameron ID. Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):539-41.

## Calendário

### **X Congresso Northeriogrândense de Cardiologia**

7 a 8 de abril de 2017

Natal (RN)

<http://www.sbcarn.org.br/congressosbc2017/>

### **VIII Congresso Piauiense de Cardiologia**

27 a 29 de abril de 2017

Teresina (PI)

<http://sociedades.cardiol.br/pi/>

### **34º Congresso de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro – SOCERJ**

3 a 5 de maio de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://socerj.org.br/>

### **29º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia**

10 a 13 de maio de 2017

Salvador (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/>

### **XXXVII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia**

#### **12º Congresso Alagoano de Cardiologia**

8 a 10 de junho 2017

Maceió (AL)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/>

### **XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP**

15 a 17 de junho de 2017

São Paulo (SP)

<http://socesp2017.com.br/>

### **XXII Congresso Paraibano de Cardiologia**

30 de junho a 1 de julho de 2017

Campina Grande (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/pb/>

### **XLIV Congresso Paranaense de Cardiologia**

28 e 29 de julho de 2017

Curitiba (PR)

<http://congresso.prcardio.org/>

### **XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo**

17 a 19 de agosto de 2017

Domingos Martins (ES)

<http://sociedades.cardiol.br/es/>

### **Cardio Pernambuco - 26º Congresso Pernambucano de Cardiologia**

#### **Simpósio de Cardiopediatria Fernanda Wanderley**

#### **I Congresso Acadêmico de Cardiologia**

17 a 19 de agosto de 2017

Porto de Galinhas (PE)

<http://sociedades.cardiol.br/pe/2010/>

### **ESC Congress**

26 a 30 de agosto de 2017

Barcelona (Espanha)

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

### **4th World Summit on Echocardiography**

#### **7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular**

5 a 7 de outubro de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

### **XIII Congresso Sergipano de Cardiologia**

19 a 21 de outubro de 2017

Aracaju (SE)

<http://sociedades.cardiol.br/sbc-se/>

### **72º Congresso Brasileiro de Cardiologia**

3 a 5 de novembro de 2017

São Paulo (SP)

<http://www.cardiol.br/>

### **AHA Scientific Sessions**

11 a 15 de novembro de 2017

Anaheim (USA)

<http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/>

[ScientificSessions/UCM\\_316900\\_Scientific-Sessions.jsp](http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp)

**VEJA NA PRÓXIMA EDIÇÃO****Vol. 30, N° 2, Março e Abril 2017**

---

**Artigos Originais***Avaliação Do Estilo De Vida Em Discentes Universitários Da Área Da Saúde Através Do Questionário Fantástico*

Carolina Campos Tassini, Gabriela Ribeiro Do Val, Sarah Da Silva Candido, Cynthia Kallás Bachur

**Artigos de Revisão***Quantidade de Treinamento Aeróbico para o Aumento da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Idosos*

Luana Farinazzo Ferreira, Gabriel Dias Rodrigues, Pedro Paulo da Silva Soares

*A Importância da Tortuosidade Coronariana Na Prática Clínica*

André Pereira Duque Estrada e Rosane de Oliveira Lopes

**Relato de Caso***Necrose Caseosa De Valva Mitral: Métodos De Imagem Permitem Diagnóstico E Evitam Cirurgia*

Rodrigo de Moura Joaquim, Edileide de Barros Correia, Suéllen Lacerda Bezerra, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, Tiago Senra Garcia dos Santos, Fabiano de Castro Albrecht

# Publicações científicas em ambiente eletrônico

Disponíveis em aplicativos  
para Tablets, Smartphones  
e em PDF no site.



Conteúdo científico a qualquer hora,  
em qualquer lugar.



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

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

Cartão  
SBC Clube:  
sua nova  
identidade!



**Associado SBC**

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

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354

Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!  
**[cardiol.br/sbc-clube](http://cardiol.br/sbc-clube)**

