

INTERNATIONAL JOURNAL OF

# Cardiovascular SCIENCES

## EDITORIAL

Inteligência Artificial e *Machine Learning* em Cardiologia – Uma Mudança de Paradigma

## ARTIGOS ORIGINAIS

Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário

Apoio Matricial e Controle da Hipertensão Arterial

Mistura de Ácido Gálico e Ciclosporina e seus Efeitos sobre a Disfunção Cardíaca Induzida pela Isquemia / Reperusão e Expressão de eNOS/iNOS

Associação entre Disfunção Erétil e Piora na Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

Avaliação da Função Endotelial em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana

Avaliação de Compostos Bioativos, Composição Físico-Química e Atividade Antioxidante *In Vitro* da Farinha de Berinjelas

Hipertensão Arterial em Pré-Adolescentes e Adolescentes de Petrópolis: Prevalência e Correlação com Sobrepeso e Obesidade

## ARTIGOS DE REVISÃO

Efeitos da Hipóxia na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos Saudáveis: Uma Revisão Sistemática

Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações

## RELATOS DE CASO

Relato de Caso: Endocardite de Septo Interatrial Relacionada a Cateter Causada por Cândida Parapsilosis

Cardiomiopatia de Takotsubo com Requisição de Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO) Após Cirurgia de Mixoma Atrial



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)





## SUMÁRIO

### • Editorial

- Inteligência Artificial e *Machine Learning* em Cardiologia – Uma Mudança de Paradigma** ..... 187  
*Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiology - A Change of Paradigm*  
Claudio Tinoco Mesquita

### • Artigos Originais

- Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário** ..... 189  
*Profile of Patients Hospitalized for Heart Failure in Tertiary Care Hospital*  
Milton Ricardo Poffo, Amberson Vieira de Assis, Maíra Fracasso, Ozir Miguel Londero Filho, Sulyane Matos de Menezes Alves, Ana Paula Bald, Camila Bussolo Schmitt, Nilton Rogério Alves Filho

- Apoio Matricial e Controle da Hipertensão Arterial** ..... 199  
*Matricial Support and Arterial Hypertension Control*  
Clóvis Hoepfner, Morgana Longo, Andressa de Oliveira Coiradas, Laíssa Mara Rodrigues Teixeira

- Mistura de Ácido Gálico e Ciclosporina e seus Efeitos sobre a Disfunção Cardíaca Induzida pela Isquemia / Reperfusão e Expressão de eNOS/iNOS** ..... 207  
*Gallic Acid and Cyclosporine Mixture and their Effects on Cardiac Dysfunction Induced by Ischemia/Reperfusion and eNOS/iNOS Expression*  
Mohammad Badavi, Najmeh Sadeghi, Mahin Dianat, Alireza Samarbafzadeh

- Associação entre Disfunção Erétil e Piora na Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Arterial Coronariana ...** 219  
*Association between Erectile Dysfunction and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease*  
André Tabosa, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Vítor H. Stangler, Henrique Araújo, Vítor Nunes, Maria Isabel Gadelha, Danielle A. G. C. Oliveira, Emmanuelle Tenório

- Avaliação da Função Endotelial em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana** ..... 227  
*Evaluation of Endothelial Function in Pre-Menopausal Women with Coronary Arterial Disease*  
Wilma Karlla dos Santos Farias, Tania Pavão Oliveira Rocha, Jorgileia Braga de Melo, Erika Joseth Nogueira da Cruz Fonseca, Darci Ramos Fernandes, Leticia Prince Pontes, Maria Valneide Gomes Andrade, José Albuquerque de Figueiredo Neto

- Avaliação de Compostos Bioativos, Composição Físico-Química e Atividade Antioxidante *In Vitro* da Farinha de Berinjelas** ..... 235  
*Assessment of Bioactive Compounds, Physicochemical Composition, and In Vitro Antioxidant Activity of Eggplant Flour*  
Mauara Scorsatto, Aline de Castro Pimentel, Antonio Jorge Ribeiro da Silva, Kebba Sabally, Glorimar Rosa, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

- Hipertensão Arterial em Pré-Adolescentes e Adolescentes de Petrópolis: Prevalência e Correlação com Sobrepeso e Obesidade** ..... 243  
*High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity*  
Flavio Figueirinha e Gesmar Volga Haddad Herdy

### • Artigos de Revisão

- Efeitos da Hipóxia na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos Saudáveis: Uma Revisão Sistemática ...** 251  
*Effects of Hypoxia on Heart Rate Variability in Healthy Individuals: A Systematic Review*  
André Luiz Musmanno Branco Oliveira, Philippe de Azeredo Rohan, Thiago Rodrigues Gonçalves, Pedro Paulo da Silva Soares

<b>Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações .....</b>	<b>262</b>
<i>Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications</i>	
Amanda Sampaio Storch, João Dario de Mattos, Renata Alves, Iuri dos Santos Galdino, Helena Naly Miguens Rocha	
• <b>Relatos de Caso</b>	
<b>Relato de Caso: Endocardite de Septo Interatrial Relacionada a Cateter Causada por Cândida Parapsilosis .....</b>	<b>274</b>
<i>Case Report: Catheter-Related Interatrial Septum Endocarditis Caused by Candida Parapsilosis</i>	
Gustavo Neves de Araújo, Felipe H. Valle, Douglas M. Freitas, Felipe Martins Lampa, Miguel Gus, Luis E. Rohde	
<b>Cardiomiopatia de Takotsubo com Requisição de Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO) após Cirurgia de Mixoma Atrial .....</b>	<b>277</b>
<i>Takotsubo Cardiomyopathy with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Requirement After Atrial Myxoma Surgery</i>	
Fernando Garagoli, Aníbal Arias, Vadim Kotowicz, Arturo Cagide, César Belziti	
• <b>Notícias .....</b>	<b>281</b>
• <b>Veja na Próxima Edição .....</b>	<b>282</b>

**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  
Carísi Anne Polaczyk – 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  
Denílson Campos de Albuquerque – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil  
Denizar Vianna Araujo – Departamento de Clínica Médica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil  
Esmeralci 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  
Leonardo Silva Roeber Borges – Departamento de Pesquisa Clínica, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), 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

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 Clausell – 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 – Spain  
Charalampos Tsoumpas – University of Leeds, Leeds – England  
Chetal Patel – All India Institute of Medical Sciences, Delhi – Indian  
Edgardo Escobar – Universidad de Chile, Santiago – Chile  
Enrique Estrada-Lobato – International Atomic Energy Agency, Vienna – Austria  
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 – Indian

Guilherme Vianna e Silva – Texas Heart Institute, Texas – USA  
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 – USA  
James P. Fisher – University of Birmingham, Birmingham – England  
João Augusto Costa Lima – Johns Hopkins Medicine, Baltimore – USA  
Massimo Francesco Piepoli – Ospedale “Guglielmo da Saliceto”, Piacenza – Italy  
Raffaele Giubbini – Università degli Studi di Brescia, Brescia – Italy  
Ravi Kashyap – International Atomic Energy Agency, Vienna – Austria  
Shekhar H. Deo – University of Missouri, Columbia – USA

## DIRETORIA - BIÊNIO 2016/2017

### SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

#### Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

#### Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gaudi

#### 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 Amodeo

#### Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

#### 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 – Sergio 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 Bohms Meyer

GENC – 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, Nº 3, Maio/Junho 2017**

Indexação: Index Medicus Latino-Americano – LILACS

**Departamento Comercial**

Telefone: (11) 3411-5500

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

**Produção Editorial**

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

**Diagramação**

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

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

International Journal of Cardiovascular Sciences (impresa 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.



**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

## Inteligência Artificial e *Machine Learning* em Cardiologia – Uma Mudança de Paradigma

### *Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiology - A Change of Paradigm*

Claudio Tinoco Mesquita

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

*A robot may not injure a human being or, through inaction, allow a human being to come to harm.*

*First Law of Robotics - Isaac Asimov*

Vivenciamos uma mudança de paradigma na vida moderna. Com a presença de computadores e máquinas inteligentes em todos os lugares, as predições dos livros de ficção científica de anos atrás passam gradativamente a se tornar realidade; são os tempos da computação úbiqua. Entre as ferramentas computacionais mais frequentemente mencionadas em estudos clínicos e vistas com entusiasmo por parte da comunidade científica se destacam a Inteligência Artificial e o consequente aprendizado das máquinas, que é melhor citado na sua forma original em inglês, o *Machine Learning*. De modo geral a Inteligência Artificial é definida como a constelação de itens (algoritmos, robótica, redes neuronais) que permitem que um software tenha propriedades de inteligência que se comparam às de um ser humano, entre elas o aprendizado com mínima interferência humana a partir de bancos de dados.<sup>1</sup>

Recentemente Obermeyer e Emanuel escreveram um editorial afirmando que o *Machine Learning* tornou-se disseminado e indispensável para a resolução de problemas complexos nos diversos campos da ciência, sendo que na área médica sua utilização irá transformar a prática.<sup>2</sup> A utilização de inteligência artificial está evoluindo de modo crescente na cardiologia e já há

excelentes exemplos em diversas áreas. Utilizando um sistema sofisticado de aprendizado para interpretação eletrocardiográfica Li e colaboradores<sup>3</sup> conseguiram que padrões eletrocardiográficos fossem reconhecidos automaticamente com acurácia de 88% para classificação dos ritmos anormais. Uma das limitações mais importantes do sistema estudado foi a qualidade do sinal eletrocardiográfico para interpretação e aprendizado, o que ressalta uma das características essenciais do *Machine Learning*, que é a necessidade de informações acuradas e reproduzíveis para formação de bancos de dados.<sup>2,3</sup> Como os bancos de dados são, geralmente produzidos a partir de pacientes selecionados por sua condição de base, um dos mais importantes pontos para o desenvolvimento é a criação de bases de dados mais amplas e generalizáveis, que não induzam vieses na interpretação dos achados, ponto em que a indústria está investindo intensamente no momento.<sup>2</sup>

Na ecocardiografia muitos estudos estão avaliando o uso do *Machine Learning* na interpretação de imagens, como o de Narula et al.<sup>4</sup> que através de um banco de dados de pacientes com miocardiopatia hipertrófica e de indivíduos com hipertrofia fisiológica que foram submetidos a *Speckle Tracking*, conseguiram criar um sistema computacional baseado em *Machine Learning* que foi capaz de assistir ecocardiografistas pouco experientes na distinção entre as duas condições com excelente acurácia. Tajik,<sup>5</sup> em um entusiasmado editorial, assinalou que o *Machine Learning* deverá reduzir ou mesmo eliminar a variabilidade intra e interobservador dos exames ecocardiográficos e reduzir acentuadamente os erros cognitivos. Neste ponto o uso da inteligência artificial depara-se com a ética médica, pois as dúvidas que podem ocorrer em casos de erros poderão estar ligadas à atribuição de responsabilidades: errou o médico ou errou o software? As experiências com o uso de

### Palavras-chave

Inteligência Artificial/tendências, Aprendizado de Máquinas/tendências, Doenças cardiovasculares, Ecocardiografia/tendências. Medicina Nuclear/tendências.

---

#### 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

pilotos automáticos na aviação poderão servir de base para a discussão ética que ocorrerá, tendo em vista que sempre há pelo menos um ser humano responsável pelo voo mesmo com uso dos modernos dispositivos da aviação comercial. Neste ponto, Obermeyer e Emanuel<sup>2</sup> chamam a atenção para o fato de que haverá uma redução maciça da necessidade de médicos em situações em que os computadores poderão ser alimentados diretamente por informações digitais como na radiologia e na patologia, pois a grande quantidade de informações digitais disponíveis permitirá a formação de bancos de dados confiáveis que levarão a uma performance das máquinas superior à humana.

Quando a inteligência artificial é empregada em contextos clínicos mais complexos ainda há um caminho mais longo a ser percorrido. Austin et al.<sup>6</sup> utilizaram um sistema de Machine-Learning e de mineração de dados para avaliar e classificar pacientes com insuficiência cardíaca e encontraram que apesar do sistema ser superior aos métodos convencionais para predição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não houve vantagens em relação à tradicional regressão logística. Liu et al.<sup>7</sup> desenvolveram um sistema de predição de eventos adversos coronarianos em pacientes com dor torácica na sala de emergência baseado em Machine Learning e o compararam com o TIMI score. Embora a performance do novo sistema seja confiável para predição de mortalidade e de eventos cardíacos em 30 dias, os próprios autores reconhecem que as decisões clínicas são dependentes de fatores que ainda não podem ser completamente incorporados às máquinas, sendo um deles a experiência dos médicos.<sup>7</sup>

Em cardiologia nuclear Arsanjani et al.<sup>8</sup> avaliaram o uso da ferramenta de Machine Learning para predição

de revascularização miocárdica a partir de dados da cintilografia de perfusão miocárdica, encontrando uma acurácia comparável ou mesmo superior à de examinadores experientes na interpretação do exame cintilográfico. Garcia et al.,<sup>9</sup> em excelente revisão sobre o tema apontam que os sistemas de suporte à decisão clínica e de inteligência artificial servem como alertas para os vieses cognitivos dos clínicos e reduzem a variabilidade intra e interobservador, permitindo interpretar os exames mais rapidamente e com maior acurácia, como observado em estudos em que a interpretação diagnóstica do exame pelo computador é similar à dos experts.<sup>10</sup> De um modo geral concordamos com esta visão e consideramos que o amparo à tomada de decisão clínica e melhoria da performance diagnóstica e prognóstica devem ser encorajados e suportados pelos médicos das diversas especialidades. A preocupação frequente com a eventual substituição definitiva do médico pelas máquinas não é consubstanciada pelos fatos. A profissão médica é de uma complexidade e subjetividade que tornam a tarefa impossível de ser realizada na sua totalidade pelas máquinas, pelo menos no estágio atual do conhecimento. A utilização adequada da computação permite não só a melhoria da performance médica mas também a busca da solidariedade entre pacientes, com experiências bem sucedidas na criação de redes sociais para pacientes.<sup>11</sup>

Apenas o estudo do impacto aprofundado para desenvolvimento e utilização destas ferramentas poderá trazer as respostas para as perguntas que hoje estão nas mentes dos médicos e dos seus pacientes. *O International Journal of Cardiovascular Sciences* estimula seus leitores e contribuintes a enviar comunicações científicas sobre o tema para publicação.

## Referências

- Forsting M. Hot Topics: Will Machine Learning Change Medicine? *J Nucl Med.* 2017;58(3):357-8.
- Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future: big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1216-9.
- Li Q, Rajagopalan C, Clifford GD. A machine learning approach to multi-level ECG signal quality classification. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;117(3):435-47.
- Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2287-95.
- Tajik AJ. Machine Learning for Echocardiographic Imaging: Embarking on Another Incredible Journey. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2296-8.
- Austin PC, Tu J V, Ho JE, Levy D, Lee DS. Using methods from the data-mining and machine-learning literature for disease classification and prediction: a case study examining classification of heart failure subtypes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(4):398-407.
- Liu N, Lee MAB, Ho AFW, Haaland B, Fook-Chong S, Koh ZX, et al. Risk stratification for prediction of adverse coronary events in emergency department chest pain patients with a machine learning score compared with the TIMI score. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):1095-7.
- Arsanjani R, Dey D, Khachatryan T, Shalev A, Hayes SW, Fish M, et al. Prediction of revascularization after myocardial perfusion SPECT by machine learning in a large population. *J Nucl Cardiol.* 2014;22(5):877-84.
- Garcia E V, Klein JL, Taylor AT. Clinical decision support systems in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(3):427-39.
- Arsanjani R, Xu Y, Dey D, Vahistha V, Shalev A, Nakanishi R, et al. Improved accuracy of myocardial perfusion SPECT for detection of coronary artery disease by machine learning in a large population. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(4):553-62.
- Medina EL, Mesquita CT, Loques Filho O. Healthcare social networks for patients with cardiovascular diseases and recommendation systems. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(1):80-5.

## ARTIGO ORIGINAL

## Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário

## Profile of Patients Hospitalized for Heart Failure in Tertiary Care Hospital

Milton Ricardo Poffo,<sup>1</sup> Amberson Vieira de Assis,<sup>1</sup> Maíra Fracasso,<sup>1</sup> Ozir Miguel Londero Filho,<sup>1</sup> Sulyane Matos de Menezes Alves,<sup>1</sup> Ana Paula Bald,<sup>2</sup> Camila Bussolo Schmitt,<sup>2</sup> Nilton Rogério Alves Filho<sup>3</sup>

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,<sup>1</sup> São José, SC; Universidade do Sul de Santa Catarina,<sup>2</sup> Palhoça, SC; Universidade do Sul de Santa Catarina,<sup>3</sup> Florianópolis, SC – Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** A insuficiência cardíaca é uma doença de alta prevalência, responsável por grande número de hospitalizações e altas taxas de mortalidade em nosso país. O tratamento instituído tem influência nos índices de mortalidade e na qualidade de vida dos pacientes.

**Objetivo:** Identificar e comparar o perfil clínico-epidemiológico e o tratamento instituído entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes internados com insuficiência cardíaca aos dados da literatura internacional.

**Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, de 816 pacientes com insuficiência cardíaca que sobreviveram ou não à internação. Foram registradas características clínicas, epidemiológicas, dados laboratoriais, ecocardiográficos e o tratamento instituído.

**Resultados:** A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional III/IV. A idade média foi de  $66,5 \pm 13,8$  anos. Metade era do sexo masculino e 88,3%, brancos. A mortalidade intra-hospitalar foi de 11,2%. Idade avançada, etnia branca, classe funcional elevada, reinternações, internações prolongadas, presença de doença arterial coronariana, fibrilação atrial crônica, insuficiência mitral grave, disfunção diastólica do tipo restritivo, disfunção renal e peptídeo natriurético elevado tiveram associação com maior mortalidade, assim como pacientes que, durante a internação, apresentaram tromboembolismo pulmonar, síndrome isquêmica aguda, infecção pulmonar ou necessidade de diálise. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de bloqueadores dos receptores da angiotensina na admissão hospitalar foi significativamente maior entre os sobreviventes.

**Conclusão:** A mortalidade intra-hospitalar foi elevada quando comparada à média internacional, mas foi semelhante a de outros serviços de referência brasileiros. Vários indicadores de maior gravidade foram observados no grupo não sobrevivente. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):189-198)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca / mortalidade, Prevalência, Hospitalização, Estudos Retrospectivos.

## Abstract

**Background:** Heart failure is a highly prevalent disease, responsible for many admissions and high mortality rates in our country. The treatment influences patient's mortality and quality of life.

**Objective:** To identify and compare the clinical and epidemiological survivor's and non-survivor's profiles and treatment of patients hospitalized with heart failure with the international literature.

**Methods:** Cross-sectional, retrospective study of 816 survivors and non-survivors with heart failure. All patients had their clinical and epidemiological, laboratory and echocardiographic data and treatment recorded.

**Results:** Most patients were in functional class III/IV. Mean age was  $66.5 \pm 13.8$  years. Half of the patients were men and 88.3% were Caucasians. In-hospital mortality was 11.2%. Highly mortality was associated with old age, Caucasian ethnicity, high functional class, readmissions, prolonged hospitalization, presence of coronary artery disease, chronic atrial fibrillation, severe mitral regurgitation, restrictive diastolic dysfunction, renal dysfunction, and elevated natriuretic peptide levels, as well as with patients who had pulmonary embolism, acute coronary syndrome, pulmonary infection or required dialysis during hospitalization. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers at admission was significantly higher among survivors.

**Conclusion:** In-hospital mortality was high when compared to international averages, but it was similar to other Brazilian referral services. Numerous higher severity indicators were observed in the non-survivor group. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):189-198)

**Keywords:** Heart Failure / mortality; Prevalence; Hospitalization; Restrospective Studies.

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

## Correspondência: Milton Ricardo Poffo

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina. Rua Adolfo Donato da Silva, s/n, Praia Comprida. CEP: 88.103-901, São José, SC – Brasil.  
E-mail: poffo.med@gmail.com

## Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acomete o coração, sendo um dos principais desafios clínicos atuais na área da saúde.<sup>1</sup> Aproximadamente 23 milhões de pessoas são portadoras de IC, e 2 milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano no mundo,<sup>2</sup> constituindo a primeira causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos de idade no Brasil.<sup>3</sup>

A prevalência da IC vem aumentando nos últimos anos em todo o mundo,<sup>4</sup> tornando-se um grave problema de saúde pública.<sup>3</sup> As razões para isto incluem o envelhecimento da população e os avanços terapêuticos no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e mesmo da IC, que elevam a sobrevida e, conseqüentemente, promovem aumento em sua prevalência.<sup>1,4</sup>

Nos Estados Unidos, cerca de 550 mil novos casos são diagnosticados anualmente, sendo a quinta causa mais frequente de hospitalização.<sup>5</sup> No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no ano de 2012, foram realizadas cerca de 238 mil internações por IC, com ocorrência de 26 mil óbitos, perfazendo uma mortalidade de 9,5% durante a internação.<sup>6</sup> O estudo BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*), identificou uma mortalidade intra-hospitalar de 12,6%.<sup>7</sup>

Muitas comorbidades associadas à IC pioram seu prognóstico. A Fibrilação Atrial (FA) atinge aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com IC aguda.<sup>8</sup> A prevalência de insuficiência renal em pacientes ambulatoriais com IC pode chegar a 29,6%,<sup>9</sup> sendo um marcador de mau prognóstico.<sup>10</sup> Além disso, sabe-se que hiponatremia, níveis elevados de Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP), múltiplas internações e doença pulmonar associada também são preditores de mau prognóstico.<sup>11</sup>

Atualmente, existem seis classes de medidas terapêuticas com capacidade de reduzir a mortalidade por todas as causas em pacientes com IC, julgadas pelas diretrizes mundiais como medidas de indicação classe I.<sup>12</sup> No entanto, no Brasil, as medicações introduzidas na fase hospitalar frequentemente não seguem as diretrizes atuais, podendo contribuir para elevada morbidade, mortalidade e custos econômicos desta síndrome.<sup>7</sup>

Apesar do avanço recente no tratamento da IC, a mortalidade dos pacientes que internam com esta síndrome

no Brasil ainda é elevada. O objetivo deste trabalho foi identificar e comparar o perfil clínico-epidemiológico e o tratamento instituído entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes internados com insuficiência cardíaca aos dados da literatura internacional.

## Métodos

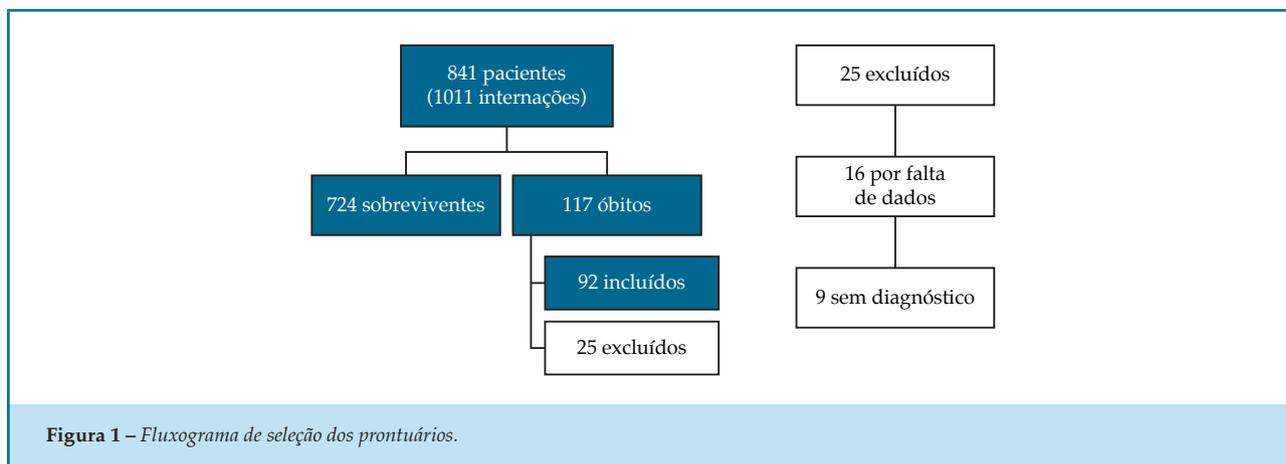
Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo de pacientes com IC que sobreviveram ou não à internação no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC) no período de junho de 2010 até maio de 2014.

Foram incluídos no estudo os pacientes com mais de 18 anos que internaram no período com Código Internacional de Doenças (CID-10) compatível com IC, a saber: I11, I13, I50 e I57. Foram excluídos pacientes com quadro descritivo clínico, ecocardiográfico e laboratorial incompatível com esta comorbidade, além daqueles cujo prontuário estava incompleto.

A seleção dos pacientes foi realizada mediante consulta no sistema de prontuário eletrônico (Micromed®). Visando a uma análise mais adequada, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo I, de sobreviventes e Grupo II, de não sobreviventes. A amostra final analisada envolveu 816 pacientes (724 sobreviventes e 92 não sobreviventes), como demonstrado na figura 1.

A coleta dos dados foi realizada pelo sistema Micromed® no Laboratório Bioclínico São José e no Serviço de Ecocardiografia do ICSC. Foram analisados dados clínicos-demográficos, como idade, sexo, etnia, classe funcional, presença de comorbidades, intercorrências durante a internação, mortalidade e medicações prescritas. Os exames laboratoriais analisados foram ureia, creatinina, sódio, potássio, BNP e hemoglobina. Entre os dados ecocardiográficos, foram analisados fração de ejeção do ventrículo esquerdo (método de Simpson), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, presença de valvopatias e alterações de relaxamento do ventrículo esquerdo.

Como o estudo foi retrospectivo, os dados demográficos foram coletados mediante pesquisa no sistema Micromed®. A etnia do paciente considerada foi a autodeclarada no momento em que o paciente ou o acompanhante realizou o cadastro na instituição. A existência de HAS e diabetes foi obtida de dados presentes no prontuário eletrônico (dados das evoluções, diagnósticos prévios e uso de medicações).



Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ICSC, com registro número 045475/2015.

### Análise estatística

Os dados referentes às variáveis categóricas foram descritos pela contagem absoluta e percentual, e analisados por meio do teste exato de Fisher ou qui quadrado.

Os dados relacionados às variáveis contínuas são descritos como média e desvio padrão. A comparação intra e intergrupos das variáveis contínuas, quando aplicável, foi realizada por meio do teste de T pareado e/ou não pareado, sendo considerados significativos os valores de  $p$  inferiores a 0,05. Foi calculado a *Odds Ratio* (OR) para mortalidade relacionada a algumas variáveis. Os dados foram analisados por meio do programa Microsoft Excel® 2007 e do programa de análise estatística GraphPad InStat®.

### Resultados

Foram incluídos no estudo 816 pacientes (971 internações). Ocorreram 92 óbitos intra-hospitalares (11,2%). A média de idade foi  $66,5 \pm 13,8$  anos, sendo significativamente maior entre os pacientes não sobreviventes ( $p = 0,03$ ). O sexo masculino apresentou maior prevalência em ambos os grupos (52,2% dos sobreviventes e 62% dos não sobreviventes), sem diferença estatística significativa. Em relação à raça, a maioria dos pacientes era de etnia branca, porém com prevalência maior de brancos no grupo não sobreviventes ( $p = 0,01$ ) (Tabela 1).

Comparando os grupos de pacientes, observou-se que os pacientes não sobreviventes apresentavam pior Classe Funcional (CF) pela *New York Heart Association* (NYHA) na admissão hospitalar ( $p = 0,004$ ), maior número de internações prévias ( $p = 0,0001$ ) e internações mais prolongadas ( $p = 0,001$ ).

Em relação às comorbidades associadas, os paciente não sobreviventes apresentaram mais doença arterial coronariana ( $p = 0,01$ ) e FA crônica ( $p = 0,0001$ ). A presença de HAS, IAM prévio, Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEi) prévio, hipotireoidismo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), diabetes e etilismo não demonstrou diferenças significativas entre os grupos. Os sobreviventes eram mais tabagistas ( $p = 0,01$ ).

Na tabela 2, observa-se que, no grupo de pacientes não sobreviventes, houve mais complicações ao longo da internação, como tromboembolismo pulmonar ( $p = 0,05$ ), angina instável ( $p = 0,01$ ), IAM ( $p = 0,001$ ), FA ( $p = 0,0001$ ), necessidade de diálise ( $p = 0,0001$ ) e infecção respiratória ( $p = 0,0001$ ) – que foi a complicação mais frequente em ambos os grupos.

Foram avaliados 698 laudos ecocardiográficos. Embora a fração de ejeção e os diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo tenham sido semelhantes entre os grupos, o padrão diastólico restritivo ( $p = 0,0001$ ) e insuficiência mitral grave ( $p = 0,005$ ) foram mais frequentes nos pacientes não sobreviventes, como demonstrado na tabela 3.

Os percentuais de pacientes com BNP acima de 400 e 1.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  foram significativamente maiores entre os não sobreviventes ( $p = 0,03$  e  $0,02$ , respectivamente), conforme a tabela 4.

Tabela 1 – Características basais da amostra

Fatores clínicos	Sobreviventes	Não Sobreviventes	Valor de p
Total de pacientes, n	724	92	–
Idade, média ± DP, em anos	66,1 ± 13,8	70,4 ± 14,2	0,03
Sexo masculino, n (%)	378 (52,2)	57 (62)	ns
Sexo feminino, n (%)	346 (47,8)	35 (38)	ns
Etnia branca	632 (87,4)	89 (96,7)	0,01
Etnia negra	53 (7,3)	2 (2,2)	0,01
Classe funcional, média	3,4 ± 0,6	3,6 ± 0,5	0,004
Internações prévias, média ± DP	1,2 ± 0,6	1,7 ± 1,2	0,0001
Dias por internação, média ± DP	11,3 ± 11,5	15,5 ± 14,3	0,001
Diabetes, n (%)	223 (30,9)	26 (28,3)	ns
Hipertensão arterial, n (%)	380 (52,5)	55 (59,8)	ns
AVEi prévio, n (%)	49 (6,8)	12 (14,1)	ns
DAC, n (%)	181 (25,1)	34 (38)	0,01
IAM prévio, n (%)	136 (18,9)	25 (27,2)	0,07
Fibrilação atrial crônica, n (%)	170 (23,6)	44 (48,9)	0,0001
FA (ACO), n (%)	117 (16,2)	23 (25)	0,03
Hipotireoidismo, n (%)	68 (9,5)	11 (12)	ns
DPOC, n (%)	89 (12,3)	13 (15,2)	ns
Tabagismo, n (%)	217 (30)	13 (15,2)	0,01
Etilismo, n (%)	60 (8,3)	4 (4,3)	ns

DP: desvio padrão; ns: não significativo; AVEi: acidente vascular encefálico isquêmico; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA (ACO): fibrilação atrial em anticoagulação; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Comparando-se os resultados de exames laboratoriais da admissão hospitalar entre os grupos de pacientes, verificou-se diferença estatisticamente significativa para disfunção renal e hipercalemia em favor do grupo não sobrevivente (Tabela 5).

As OR para mortalidade estão expressas na Tabela 6. Os achados que elevaram as chances de mortalidade hospitalar, entre as variáveis laboratoriais colhidas na admissão, foram ureia > 40 mg/dL (OR = 2,13), creatinina sérica > 1,4 mg/dL (OR = 4,0), potássio > 5,0 mEq/L (OR = 3,0) e BNP > 1.000 pg/mL (OR = 2,0).

Em relação aos medicamentos prescritos na admissão hospitalar, o único que apresentou diferença estatística entre os grupos foi o inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bloqueador do Receptor

de Angiotensina (IECA/BRA), com maior prevalência no grupo de pacientes sobreviventes (p = 0,04), porém suas doses não demonstraram diferença estatística entre os grupos (Tabela 7).

## Discussão

A IC é uma das principais causas de admissão hospitalar no mundo. Dados da literatura mostram que aproximadamente 1 a 2% da população adulta dos países desenvolvidos tem IC, com prevalência maior (≥ 10%) em idosos com mais de 70 anos.<sup>13</sup> A *American Heart Association* estimou prevalência de 5,1 milhões de indivíduos com IC somente nos Estados Unidos no período de 2007 a 2012.<sup>1</sup>

**Tabela 2 – Eventos observados na amostra estudada**

Intercorrências	Sobreviventes n (%)	Não sobreviventes n (%)	Valor de p
Tromboembolismo pulmonar	1 (0,1)	3 (3,3)	0,05
Angina instável	14 (1,9)	6 (6,5)	0,01
Infarto agudo do miocárdio	11 (1,5)	9 (9,8)	0,001
Bradicardia	2 (0,3)	2 (2,2)	ns
Fibrilação atrial	15 (2,1)	26 (28,3)	0,0001
Infecção respiratória	156 (21,5)	50 (54,3)	0,0001
Diálise	2 (0,3)	16 (17,4)	0,0001

ns: não significativo.

**Tabela 3 – Dados ecocardiográficos dos pacientes da amostra**

Dados ecocardiográficos	Sobreviventes	Não sobreviventes	Valor de p
FEVE	39,5 ± 18,9%	39,0 ± 20,0%	ns
DSVE, mm	40,3 ± 14	35,9 ± 12,4	ns
DDVE, mm	57,5 ± 11	58,9 ± 11,8	ns
Disfunção diastólica grau I (relaxamento), %	32,2	17,2	ns
Disfunção diastólica grau II (pseudonormal), %	29,4	13,8	ns
Disfunção diastólica grau III (restrição), %	38,4	69	0,0001
Insuficiência mitral grave, %	6	20	0,005
Insuficiência tricúspide grave, %	10,6	17,8	ns

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ns: não significativo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

A incidência de uma primeira hospitalização por IC em estudo realizado na França em 2009 foi de 0,14%.<sup>14</sup> Estudo americano recente observou redução na taxa de internação por IC,<sup>15</sup> assim como outro realizado no Canadá, que analisou pacientes hospitalizados e ambulatoriais entre 1997 e 2007, mostrando um declínio de 32,7% na incidência de casos de IC.<sup>16</sup> No Brasil, também identificou-se redução no número de hospitalizações por IC no período de 2000 a 2007, com diminuição proporcional em todas as regiões geográficas.<sup>1</sup> A incidência e as taxas de admissão hospitalar por IC diminuíram de forma constante a partir da década de 1990 em vários países do mundo,<sup>17,18</sup>

e isto parece refletir um real declínio na IC, que pode ser explicado por menores taxas de tabagismo, melhor controle da HAS e maior uso de terapias de reperfusão, como angioplastia primária.<sup>19</sup>

Na presente casuística, a taxa de mortalidade intra-hospitalar por IC (11,2%) foi muito maior que a encontrada em estudos realizados em outros países,<sup>14,20,21</sup> como o ICARO, realizado no Chile,<sup>22</sup> mas está de acordo com recentes estudos brasileiros, como o BREATHE e outro realizado no Estado de São Paulo pelo Instituto do Coração (InCor), no qual as taxas de mortalidade foram 12,6% e 10%, respectivamente.<sup>7,23</sup>

**Tabela 4 – Valores de peptídeo natriurético tipo B (BNP) na amostra**

Valores de BNP (pg/mL)	Sobreviventes (%)	Não sobreviventes (%)	Valor de p
< 100	1,0	1,7	ns
100-400	6,0	10,0	ns
> 400	53,0	88,3	0,03
> 1.000	35,0	58,3	0,02

ns: não significativo.

**Tabela 5 – Resultados laboratoriais da admissão hospitalar**

Exames laboratoriais	Sobreviventes	Não sobreviventes	Valor de p
Ureia, mg/dL	61,6	91,1	0,0001
Creatinina, md/dL	1,40	1,90	0,0001
Sódio, mEq/L	135,8	134,4	ns
Potássio, mEq/L	4,4	5,2	0,0001
Hemoglobina, mg/dL	12,5	12,0	ns

ns: não significativo.

**Tabela 6 – Exames laboratoriais – odds ratio (OR) para mortalidade**

Valores laboratoriais na admissão	n	OR (IC)	Valor de p
Ureia > 40 mg/dL	376	2,13 (1,3-3,3)	0,001
Creatinina > 1,4 mg/dL	233	4 (1,8-9)	0,0006
Potássio > 5mEq/L	74	3 (1,7-5,4)	0,0001
BNP > 1.000 pg/mL	191	2 (1,1-3,5)	0,01

IC: intervalo de confiança; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Comparando dados da população estudada com os do DATASUS,<sup>24</sup> observaram-se menores taxa de mortalidade e período de internação em nossa instituição comparativamente a dois centros de referência de cardiologia do país, o InCor e o Instituto Dante Pazzanese. Verificou-se ainda que, quanto maior o período de internação, maior a mortalidade intra-hospitalar. O estudo japonês ATTEND, que teve um período médio de

hospitalização de 30 dias, relatou que a maioria das mortes súbitas cardíacas ocorre em até 14 dias da hospitalização.<sup>21</sup> Assim, uma internação de poucos dias pode ser curta para avaliar a mortalidade.

A idade média dos pacientes foi 66,5 anos, ou seja, similar ao BREATHE,<sup>7</sup> porém inferior a da maioria dos estudos internacionais (69 a 77 anos).<sup>16,20-22,25,26</sup> Esta diferença pode estar relacionada a manifestação

Tabela 7 – Tratamento medicamentoso instituído na admissão hospitalar

Medicações	Sobreviventes (%)	Não sobreviventes (%)	Valor de p
Furosemida	81,8	87	ns
Hidroclorotiazida	4,5	1,1	ns
Espironolactona	56,1	50	ns
Digoxina	36,1	43,5	ns
Nitrato	31,7	23,9	ns
AAS	49,1	50	ns
Hidralazina	6,8	6,5	ns
Amiodarona	6,7	8,7	ns
Beta-bloqueador	65,8	55,4	0,06
Carvedilol, média ± DP	14,7 ± 13 mg	12,7 ± 9,3 mg	ns
IECA / BRA	79,6	62	0,004
Enalapril, média ± DP	18,2 ± 8,1 mg	17,1 ± 8,2 mg	ns

ns: não significativo; AAS: ácido acetilsalicílico; DP: desvio padrão; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

mais precoce das cardiopatias no Brasil, tratamento menos eficaz das doenças que levam ao aparecimento de IC, não aderência ao tratamento preconizado ou mesmo representar apenas diferenças nas populações estudadas. Outro estudo brasileiro, realizado em hospital privado do Rio de Janeiro, apresentou faixa etária mais elevada (72,5 anos).<sup>27</sup>

Ainda em relação à idade, como esperado, observaram-se maiores taxas de mortalidade entre os pacientes mais velhos, como demonstrado no estudo de Framighan<sup>28</sup> e confirmado por outros trabalhos.<sup>1,14,20,21,26,29</sup>

Embora sem diferença estatística, houve predomínio do sexo masculino entre os pacientes não sobreviventes (62%), estando de acordo com a literatura, a qual relata que o prognóstico da IC é pior nos homens.<sup>14,28</sup>

O predomínio da etnia branca (sobreviventes: 87,4%; não sobreviventes: 96,7%) pode ser explicado pela diferença demográfica de nosso país, com maior prevalência de brancos nas Regiões Sul e Sudeste,<sup>7</sup> porém os negros foram mais prevalentes entre os sobreviventes (7,3% vs. 2,2%; p = 0,01). O efeito da raça sobre o prognóstico da IC é incerto, uma vez que diferentes estudos têm revelado resultados divergentes. Dries et al.,<sup>30</sup> em estudo comparando a evolução da IC entre brancos e negros, identificaram maior mortalidade

entre os negros; Rathore et al.<sup>31</sup> demonstraram menor mortalidade entre os negros hospitalizados por IC; e Mathew et al.<sup>32</sup> não evidenciaram diferença na mortalidade entre as raças.

A análise comparativa entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes confirmou alguns achados de mau prognóstico na IC, incluindo CF de NYHA elevada,<sup>1,5,13,25,27,29,33</sup> tempo de hospitalização prolongado,<sup>21,23</sup> maior número de internações prévias,<sup>1,5,21,29,33</sup> hipercalcemia, BNP elevado,<sup>1,5,33</sup> presença de comorbidades como doença arterial coronariana, FA crônica,<sup>1,5,33</sup> além de insuficiência mitral grave<sup>1,33</sup> e disfunção diastólica com padrão de restrição.<sup>1</sup> A ocorrência de síndrome coronariana aguda,<sup>5,13</sup> tromboembolismo pulmonar,<sup>3</sup> infecção respiratória,<sup>3</sup> disfunção renal e/ou necessidade de diálise<sup>1,3,5,13,20,26,29,33,34</sup> durante a internação hospitalar também está associada à maior mortalidade. Ao contrário do que descrito na literatura, os pacientes não sobreviventes eram menos tabagistas. Isto pode ser devido à característica específica deste grupo ou a um viés de seleção. Diferenças quanto a presença de diabetes,<sup>1,13,29,33</sup> IAM prévio,<sup>1</sup> AVEi prévio,<sup>1</sup> anemia,<sup>1,5,13,33</sup> hiponatremia,<sup>1,27</sup> DPOC,<sup>13,33</sup> fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida,<sup>1,5,23,33</sup> e insuficiência tricúspide grave,<sup>1</sup> apesar de bem estabelecidas como fatores de mau prognóstico, não foram significativas neste estudo.

A taxa de pacientes que teve ao menos uma reinternação no período do estudo foi de 12%. No estudo ESC-HF Pilot (*Heart Failure Pilot Survey*), foi encontrada taxa de rehospitalização por IC em 1 ano de 24,8%.<sup>29</sup> A rehospitalização em 60 a 90 dias no registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) foi de 29,9% nos pacientes com disfunção sistólica e de 29,2% naqueles com fração de ejeção preservada.<sup>35</sup> O estudo ADHERE cita que a readmissão pode chegar a 50% após a alta hospitalar.<sup>20</sup> Nossos achados, de um menor percentual de reinternação, podem estar influenciados pela ausência de seguimento após a alta hospitalar, o que identificaria reinternações em outras instituições e morte após a alta.

Diversos estudos têm demonstrado a correlação entre os níveis de BNP e a gravidade da IC.<sup>1,13,25,28,29,33</sup> No ADHERE, o nível de BNP na admissão foi um marcador de mortalidade,<sup>20</sup> além de preditor de rehospitalização.<sup>28</sup>

Assim como demonstrado em nossa série, a FA é a arritmia mais frequente entre os pacientes com IC,<sup>1,33</sup> e seu aparecimento pode determinar piora dos sintomas, maior risco de tromboembolismo e pior prognóstico. Potenciais fatores precipitantes (alterações eletrolíticas, hipertireoidismo, consumo de bebidas alcoólicas, valvulopatia mitral, isquemia aguda, infecção e hipertensão não controlada) devem ser investigados e, se possível, corrigidos.<sup>1</sup>

Tal como em nosso estudo, o OPTIMIZE-HF identificou um fator clínico de precipitação da IC em cerca de 60% dos pacientes, sendo os processos pulmonares, a isquemia miocárdica e as arritmias os mais comuns.<sup>35</sup> A disfunção renal é um achado frequente entre os hospitalizados por IC, e aproximadamente 66% dos pacientes com IC têm algum grau de comprometimento da função renal, o que seria um dos principais preditores de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com IC.<sup>34</sup> Evidências apontam que pacientes com DPOC têm um risco significativamente mais elevado de IC congestiva, e que as exacerbações agudas do DPOC podem provocar o agravamento da IC.<sup>25</sup>

Em relação ao tratamento da IC sistólica, diretrizes recomendam a prescrição de IECA/BRA, seguida da introdução de um betabloqueador. Recomenda-se, ainda, a introdução de um antagonista da aldosterona, diante de fração de ejeção < 35%, se o paciente mantiver em CF II a IV. Os diuréticos são recomendados somente para reduzir congestão.<sup>5,33</sup>

A porcentagem de pacientes que receberam IECA/BRA, betabloqueadores e espirolactona, que são medidas que diminuem a mortalidade na IC, foi notadamente maior que em outros estudos (Long Term Registry ESC-HF, ICARO e BREATHE).<sup>7,22,36</sup> Além disso, o uso de algum IECA/BRA na admissão hospitalar foi significativamente maior entre os sobreviventes. No entanto, apesar de a literatura evidenciar aumento da sobrevida da IC com o uso de betabloqueadores e/ou IECA/BRA,<sup>1,33</sup> é provável que os pacientes não sobreviventes tinham uma apresentação clínica e hemodinâmica mais grave que não permitia a utilização destes fármacos.

No Brasil, ainda existem consideráveis falhas no tratamento da IC, que podem contribuir para elevada morbidade, mortalidade e custo econômico desta patologia.<sup>7</sup> Análise do *Euro Heart Survey* mostrou que, para menos da metade dos pacientes elegíveis, foram prescritos betabloqueador e IECA, e as doses utilizadas foram abaixo daquelas que provaram ser eficazes,<sup>37</sup> O IMPROVE-HF (*Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting*) mostrou que a adição de cada terapia baseada em evidência está associada com importante diminuição do risco de mortalidade em 1 ano.<sup>38</sup>

### Limitações

A coleta retrospectiva de dados, a falta de padronização no registro de informações no prontuário, a eventual subnotificação de dados e a ausência de seguimento dos pacientes após a alta hospitalar podem ser mencionados como limitações. O uso de drogas vasoativas durante a internação não foi abordado, impossibilitando a análise destes dados.

### Conclusão

Os resultados deste estudo podem auxiliar na melhora do manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca, chamando atenção para subgrupos de maior risco de mortalidade, como pacientes com idade avançada, internações prévias, classe funcional elevada, presença de doença arterial coronariana, fibrilação atrial, insuficiência mitral grave, disfunção renal e/ou peptídeo natriurético tipo B elevado, que apresentem síndrome coronariana aguda, infecção respiratória ou necessidade de diálise durante a internação.

O tratamento medicamentoso dos pacientes seguiu o recomendado nas diretrizes de tratamento de insuficiência cardíaca atuais. O perfil clínico desfavorável pode ter limitado a aplicabilidade de algumas das medidas terapêuticas consideradas decisivas no prognóstico desta síndrome. Apesar da terapia medicamentosa otimizada, a mortalidade intra-hospitalar permaneceu elevada, assim como o observado em outros serviços de referência brasileiros, comparativamente à média internacional.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Poffo MR, Assis AV. Obtenção de dados: Poffo MR, Bald AP, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SMM. Análise e interpretação dos dados: Poffo MR, Assis AV, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SMM. Análise estatística: Assis AV. Redação do manuscrito: Poffo MR, Bald AP, Schmitt CB, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SMM. Revisão

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Poffo MR, Assis AV, Schmitt CB, Fracasso M. Configuração de Figuras e Tabelas: Alves Filho NR.

### 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 trabalho de conclusão de curso de residência médica em Cardiologia de Milton Ricardo Poffo, Amberson Vieira de Assis, Maíra Fracasso, Ozir Miguel Londero Filho, Sulyane Matos de Menezes Alves, Ana Paula Bald, Camila Bussolo Schmitt, Nilton Rogério Alves Filho pelo Instituto de Cardiologia de Santa Catarina.

### Referências

- Bocchi EA, Braga FG, 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.
- Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the epidemic of heart failure: a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):472-9.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure – 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl. 1):1-33.
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117(19):2544-65.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2464.
- Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. [Citado em 2015 out 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
- De Luca L, Fonarow GC, Adams KF Jr, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, et al. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. *Heart Fail Rev.* 2007;12(2):97-104.
- Reis FJ, Fernandes AM, Bitencourt AG, Neves FB, Kuwano AY, França VH, et al. Prevalence of anemia and renal insufficiency in non-hospitalized patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3):268-74.
- Feola M, Lombardo E, Taglieri C, Piccolo S, Vado A. Plasma BNP and renal failure as prognostic factors of mid-term clinical outcome in congestive heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2011;149(1):114-5.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazneret MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239.
- Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161(6):1024-30.e3.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(11):570-85.
- Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980–2006. *Int J Cardiol.* 2011;149(1):39-45.

16. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *CMAJ*. 2012;184(14):E765-73.
17. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119:515-23.
18. Wasywich CA, Gamble GD, Whalley GA, Doughty RN. Understanding changing patterns of survival and hospitalization for heart failure over two decades in New Zealand: utility of "days alive and out of hospital" from epidemiological data. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):462-8.
19. Hassan A, Newman A, Ko DT, Rinfret S, Hirsch G, Ghali WA, et al. Increasing rates of angioplasty versus bypass surgery in Canada, 1994-2005. *Am Heart J*. 2010;160(5):958-65.
20. Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl. 7:S21-30.
21. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, et al; TEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J*. 2013;77(4):944-51.
22. Castro PG, Vukasovic JL, Garcés ES, Sepulveda LM, Ferrada MK, Alvarado SO; Insuficiencia Cardíaca: Registro y Organización. [Cardiac failure in Chilean hospitals: results of the National Registry of Heart Failure, ICARO]. *Rev Med Chil*. 2004;132(6):655-62.
23. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativvol PS, Seguro LF, Ferreira SM, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):400-6.
24. Ministério da Saúde. Datasus: epidemiológicas e morbidade - 2010 a 2012, pela CID-10 - Brasil [Internet]. Brasília (DF); 2008. [Citado em 2015 out 10]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nisc.def>
25. Gyalai-Korpos I, Ancusa O, Dragomir T, Tomescu MC, Marincu I. Factors associated with prolonged hospitalization, readmission, and death in elderly heart failure patients in western Romania. *Clin Interv Aging*. 2015;10:561-8.
26. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al; TIME-CHF Investigators. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(2):308-14.
27. Villacorta H, Mesquita ET, Cardoso R, Bonates T, Maia ER, Silva AC, et al. Emergency department predictors of survival in decompensated heart failure patients. *Rev Port Cardiol*. 2003;22(4):495-507.
28. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.
29. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). 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.
30. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, Drazner MH. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):311-7. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2002 Sep 4;40(5):1019.
31. Rathore SS, Foody JM, Wang Y, Smith GL, Herrin J, Masoudi FA, et al. Race, quality of care, and outcomes of elderly patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2003;289(19):2517-24.
32. Mathew J, Wittes J, McSherry F, Williford W, Garg R, Probstfield J, et al; Digitalis Investigation Group. Racial differences in outcome and treatment effect in congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005;150(5):968-76.
33. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
34. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(2):203-10.
35. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
36. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84.
37. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2706-13.
38. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Gheorghide M, Liu Y, Mehra MR, et al. Incremental reduction in risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: a nested case-control analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):16-26.

## ARTIGO ORIGINAL

## Apoio Matricial e Controle da Hipertensão Arterial

### Matricial Support and Arterial Hypertension Control

Clóvis Hoepfner, Morgana Longo, Andressa de Oliveira Coiradas, Laíssa Mara Rodrigues Teixeira

Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) Joinville, SC – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Um programa permanente de educação em serviço melhora o desempenho dos profissionais de saúde e aumenta os índices de controle da hipertensão arterial.

**Objetivo:** Estimar a prevalência do controle da hipertensão arterial e da inércia terapêutica em adultos atendidos nas Unidades Básicas da Saúde após a implantação de um programa de apoio matricial em cardiologia.

**Métodos:** Estudo transversal, com amostragem por conglomerados, mediante pesquisa em prontuários, em que foram avaliados 463 portadores de hipertensão arterial. Foram avaliados pressão arterial, medicamentos e incrementos terapêuticos em 2013, e comparados ao resultados obtidos em 2007.

**Resultados:** Houve predomínio de pacientes das unidades de Estratégia Saúde da Família e do sexo feminino. A idade variou entre 24 e 92 anos (média de 61,7). Observaram-se redução das médias da pressão arterial (148,62/91,60 ± 23,52/14,51 mmHg para 137,60/84,03 ± 21,84/12,72 mmHg) entre o primeiro e o último registro, e controle em 58% dos pacientes, ou seja, superior aos 36,6% encontrados em 2007. No período analisado, houve incremento terapêutico de 39% das ocasiões e 52% dos pacientes, superior aos 12% e 29,5%, respectivamente, em 2007. A média de fármacos por paciente aumentou de 1,85 para 2,05, predominando diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

**Conclusão:** Houve redução da inércia clínica e aumento do controle da hipertensão arterial, comparados com os achados do estudo anterior. O resultado sugere que o programa de apoio matricial para os profissionais da saúde e outras medidas para melhorar o controle da doença nas Unidades Básicas da Saúde foram eficazes. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):199-206)

**Palavras-chave:** Hipertensão / prevenção & controle, Hipertensão / epidemiologia, Prevalência, Inércia, Centros de Saúde, Atenção Primária à Saúde, Educação em Saúde.

### Abstract

**Background:** A continuing education program for health professionals improves their performance and increases hypertension control rates.

**Objective:** To estimate the prevalence of hypertension control and therapeutic inertia among adults treated at Primary Health Care Units after a continuing education program focused on cardiology for health professionals.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out, which included cluster sampling and analysis of medical records. We evaluated 463 patients with high blood pressure and analyzed the blood pressure, medications, and therapeutic increments in 2013, which were compared to the data obtained in 2007.

**Results:** There was prevalence of female patients and appointments at the Family Health Care Units. The age ranged between 24 and 92 years (mean of 61.7 years). There was a reduction in the mean blood pressure (148.62/91.60 ± 23.52/14.51 mmHg to 137.60/84.03 ± 21.84/12.72) between the first and last records, and BP control in 58% of the sample, that is, higher than the 36.6% found in 2007. In the analyzed period, there was a therapeutic increment of 39% in appointments, which benefited 52% patients with high blood pressure, higher than the 12% and 29.5%, respectively, found in 2007. The mean number of drugs per patient increased from 1.85 to 2.05, with a predominance of diuretics and angiotensin-converting-enzyme inhibitors.

**Conclusion:** There was a reduction in the clinical inertia and increased control of arterial hypertension was observed, compared with the findings of the previous study. The result suggests that the matricial support program for health professionals and other measures to improve disease control in the Primary Health Care Units were effective. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):199-206)

**Keywords:** Hypertension / prevention & control; Hypertension / epidemiology; Prevalence; Inertia; Health Centers; Primary Health Care; Health Education.

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

**Correspondência:** Clóvis Hoepfner

Univille, Unidade Centro-Joinville.

Rua Ministro Calógeras, 437, Centro. CEP 89202-207, Joinville, SC – Brasil

DOI: 10.5935/2359-4802.20170045

Artigo recebido em 02/07/2016, revisado em 21/11/2016, aceito em 31/01/2017.

## Introdução

São muitos os fatores envolvidos no controle adequado da Hipertensão Arterial (HA). Em relação aos comportamentos adotados pelos pacientes logo após o descobrimento da doença, notou-se maior valorização do atendimento médico e do uso da medicação.<sup>1,2</sup> Pergunta-se, então, se os profissionais da saúde estão preparados para atender aos anseios da população.

São indiscutíveis a importância da qualificação e a capacitação dos profissionais da saúde, para que se alcance maior qualidade dos serviços.<sup>3-7</sup> As diretrizes de HA podem contribuir,<sup>8-10</sup> porém o conhecimento de seu conteúdo não representa uma garantia de seu uso apropriado. Cabana et al.<sup>11</sup> revisaram publicações em busca das diferentes barreiras que impedem a aderência às diretrizes e Milchak et al.,<sup>12</sup> em avaliação da literatura sobre a aderência dos médicos às diretrizes, relataram substanciais lacunas entre o desenvolvimento, a disseminação e sua utilização cotidiana. Lemos et al.<sup>13</sup> e Spranger et al.<sup>14</sup> mostraram que as recomendações das diretrizes não são seguidas por médicos da Atenção Primária em Saúde e que sua aderência é hiperestimada pelos profissionais. La Sierra et al.,<sup>15</sup> em estudo com médicos generalistas, identificaram que inexistia consenso de que a aderência às diretrizes conduzia ao melhor controle da doença e à prevenção das complicações. Também Mion Junior et al.<sup>16</sup> identificaram lacunas no seguimento das diretrizes brasileiras, por parte de especialistas e generalistas. As estratégias de educação médica permanente foram revistas e classificadas pelo grau de eficácia por Davis et al.<sup>3</sup> em metanálise que incluiu 99 estudos. Os métodos mais eficazes foram as intervenções sistemáticas baseadas na prática cotidiana.

Em 2010, como consequência de pesquisa sobre a inércia clínica e o controle da hipertensão,<sup>17</sup> foi iniciado o programa de Apoio Matricial (AM) em cardiologia pela Secretaria Municipal da Saúde de Joinville, com o objetivo de educação permanente para os profissionais da Atenção Primária em Saúde e capacitação das equipes para a resolução de problemas que demandem menor densidade tecnológica. Para avaliar a possível contribuição do AM no controle da HA, repetimos a pesquisa<sup>17</sup> após 4 anos.

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência do controle da HA e da inércia terapêutica em adultos atendidos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) após a implantação de um programa de AM em cardiologia.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal, com análise retrospectiva de prontuários de pacientes portadores de HA, cadastrados na Secretaria Municipal de Saúde. Os pacientes foram selecionados mediante amostragem aleatória por conglomerados em dois estágios, onde cada UBS constituiu um conglomerado. No primeiro estágio, 14 UBS (25%), do total de 56, foram sorteadas, incluindo quatro unidades de atendimento convencional e dez da Estratégia Saúde da Família (ESF), que contemplaram sete regionais de saúde do município. No segundo estágio, os pacientes de cada UBS foram selecionados por amostragem aleatória sistemática, com probabilidade proporcional ao número de usuários vinculados à unidade. Sorteou-se o dígito final do prontuário, de zero a nove, incluindo todos com o mesmo dígito final, na sequência do cadastramento na unidade. Quando o paciente não preenchia os critérios de inclusão, era substituído pelo seguinte e assim por diante, até se obter a quantidade determinada para aquela UBS.

Foram critérios de inclusão homens e mulheres, maiores de 18 anos, portadores de HA com acompanhamento mínimo de 12 meses, completados até 1º de janeiro de 2013, com pelo menos duas consultas no ano de 2013, com médico ou enfermeiro, que incluíssem aferições da pressão arterial.

A amostra foi calculada com base nos 34.116 usuários cadastrados no Serviço de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde e na prevalência esperada de controle da HA em 36% deles, conforme os achados de 2007, com precisão desejada de 0,05 e nível de confiança de 95%, obtendo-se o mínimo de 354 usuários. A análise do prontuário incluiu características demográficas dos pacientes, como sexo, idade e UBS de origem. O acompanhamento da hipertensão foi calculado em meses, desde a primeira consulta por HA na UBS até janeiro de 2013. Foram avaliados os valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) ao iniciar o tratamento na UBS, e duas aferições em 2013 (valores iniciais e finais no ano). Para efeito deste estudo, consideraram-se normais os valores inferiores a 140 mmHg para a PAS e inferiores a 90 mmHg para a PAD por ocasião da última consulta. Para o cálculo da inércia clínica, foram utilizados todos os registros de pressão arterial e de mudança terapêutica farmacológica efetuada em 2013.

No ano de 2013, foram avaliados o número de consultas médicas e com enfermeiros, as aferições da pressão arterial e as alterações da terapêutica (dose ou associação).

Foram quantificados os fármacos usados no tratamento, identificados como diuréticos, Betabloqueadores (BB), Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e outros, e o número de doses diárias.

### Análise estatística

Os valores foram expressos como  $n \pm$  Desvio Padrão (DP). As comparações entre os grupos foram feitas por meio do teste *t* de Student, no caso de variáveis independentes contínuas, e por meio do teste qui quadrado, para as variáveis nominais. Utilizou-se o nível de significância de 5% (Intervalo de Confiança de 95% – IC 95%) para as prevalências estudadas.

O projeto de pesquisa submetido à Plataforma Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional de Joinville (UNIVILLE) e autorizado pela Gerência das UBS da Secretaria Municipal de Saúde.

### Resultados

Foram analisados 463 prontuários de hipertensos, de 14 UBS. Os usuários de unidades da ESF predominaram (70%), bem como as mulheres (60,7%). A idade variou de 24 a 92 anos, média de 61,7 anos ( $\pm 11,41$ ). A média de consultas médicas foi 2,99 ( $\pm 2,2$ ) e de consultas de enfermagem foi 1,55 ( $\pm 2,6$ ) por paciente em 2013. O acompanhamento da doença variou de 14 a 420 meses, média de 95 meses ( $\pm 54,84$ ). O número de aferições da PA variou de 1 a 24, com total de 1.640 e média de 3,5 ( $\pm 3,34$ ); as anormais de zero a 18, com total de 616 e média 1,3 ( $\pm 1,76$ ), e o incremento terapêutico de zero a 3, com média de 0,52 ( $\pm 0,74$ ).

O tratamento produziu significativas reduções da PAS e da PAD (Tabela 1), tanto na primeira quanto na última aferição do ano. Na última aferição, a pressão arterial estava normal em 58% dos pacientes, respectivamente 62% ( $\pm 48$ ) das mulheres e 53% ( $\pm 50$ ) dos homens, sem diferença significativa nas médias pressóricas ( $p = 0,062$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre as UBS de ESF e as convencionais para a distribuição dos pacientes com a pressão arterial final normalizada – respectivamente 57% e 60%. Nas UBS/ESF, foram observados 64/120 homens e 122/204 mulheres com HA compensada ( $p = 0,154$ ) e, nas convencionais, 32/64 homens e 51/77 mulheres ( $p = 0,58$ ).

No tratamento farmacológico inicial e final em 2013, foi observada maior utilização dos diuréticos (68,6% e 72,0%) e dos IECA (53,6% e 54%), seguindo-se dos BB (28,7% e 38,2%), dos BRA (14,4% e 24,4%), dos e BCC (9,7 % e 14,5%). A variação foi significativa entre o número de fármacos utilizados no início e no final de 2013 ( $1,78 \pm 0,76$  e  $2,0 \pm 0,8$ , 0,261, com  $p = 000$ ). Não foram efetuadas comparações entre monoterapia e terapia combinada.

Na tabela 2, foram comparados os resultados das pesquisas de 2007 e de 2013, evidenciando o aumento no controle da HA e a redução na inércia terapêutica.

### Discussão

Apesar das evidências que comprovam o impacto do tratamento da HA na redução da morbidade e da mortalidade, o controle da doença ainda está distante dos níveis adequados na maioria dos locais.<sup>18-21</sup> Melhores níveis de controle foram relatados no Canadá, em Cuba e em ensaios com fármacos, que mostram que é possível atingir níveis normais da PA em elevado

**Tabela 1 – Evolução temporal da pressão arterial nos portadores de hipertensão arterial**

Pressão arterial	N	Mínima	Máxima	Média	Desvio padrão
Pressão arterial sistólica inicial	463	90,00	240,00	148,6263	23,52664
Pressão arterial sistólica inicial 2013	463	90,00	280,00	135,9093	23,33421
Pressão arterial sistólica final 2013	463	90,00	230,00	137,6048	21,84215
Pressão arterial diastólica inicial	463	60,00	140,00	91,6026	14,48756
Pressão arterial diastólica inicial 2013	463	10,00	180,00	83,2393	14,51320
Pressão arterial diastólica final 2013	463	40,00	140,00	84,0346	12,71954

**Tabela 2 – Características demográficas e de acompanhamento dos portadores de hipertensão arterial em 2007 (415) e em 2013 (463)**

Variáveis	2007		2013	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Idade, anos	61,5	± 11,6	61,7	± 11,41
Tratamento, meses	75,4	± 49,3	95	± 54,8
Consultas médicas	2,6	± 1,9	3,0	± 2,2
Consultas de enfermagem	3,6	± 2,8	1,5	± 2,6
Medidas de pressão arterial	5,0	± 3,4	3,5	± 3,3
Pressão arterial elevada	3,1	± 2,9	1,3	± 1,7
Alteração no tratamento	0,37	± 0,9	0,52	± 0,7
Fármacos iniciais	1,7	± 0,8	1,78	± 0,76
Fármacos finais	1,8	± 0,8	2,0	± 0,8
Pressão arterial sistólica inicial do tratamento	155,8	± 20,8	148,6	± 23,5
Pressão arterial sistólica inicial, ano	139,5	± 20,8	135,9	± 23,3
Pressão arterial sistólica final, ano	140,3	± 22	137,6	± 21,8
Pressão arterial diastólica inicial do tratamento	95,7	± 10,6	91,6	± 14,5
Pressão arterial diastólica inicial, ano	85,5	± 13,3	83,2	± 14,5
Pressão arterial diastólica final, ano	84,1	± 12,4	84,0	± 12,7
Hipertensão arterial compensada, %	36,6		58	

número de participantes.<sup>4,5,22</sup> No estudo ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*),<sup>23</sup> após 4 anos de acompanhamento, a PA estava controlada em 72% dos indivíduos brancos latinos e em 69% dos negros latinos. No CONVINCCE,<sup>24</sup> o controle foi mantido durante os 2 anos da pesquisa em 69% dos participantes. O controle insuficiente tem causas variadas, incluindo desconhecimento da doença por parte significativa dos portadores, falta de adesão ao tratamento e manejo inadequado do tratamento por parte dos profissionais da saúde.<sup>1,2,6,7,25-28</sup>

Tamblyn et al., em pesquisa canadense desenvolvida entre 1993 e 2007, com 13.205 pacientes e 645 médicos, demonstraram maior aderência ao tratamento nos pacientes acompanhados por médicos que realizavam mais reavaliações, melhor manejo medicamentoso que incluía mudanças terapêuticas mais rápidas, e que melhor se comunicavam com a clientela.<sup>6</sup> A competência profissional é recompensada pelo maior controle da doença e por uma sociedade com menos complicações cardiovasculares e outras, além da redução de custos no sistema.

O interessante estudo francês DUO-HTA, mediante inquérito com generalistas, cardiologistas e pacientes hipertensos, separou os médicos em cinco grupos, de acordo com maior ou menor motivação para o exercício de seu trabalho. Houve associação entre maior controle da doença e profissionais altamente motivados. Estes médicos exibiam maior empatia com os pacientes, melhor relacionamento médico-paciente, e mais otimismo e competência no trato da doença.<sup>29</sup>

Phillips et al.<sup>25</sup> apontaram o modelo biomédico, focado no alívio dos sintomas, como uma das causas de falha no manejo da hipertensão. A “inércia clínica”, isto é, a falha dos profissionais de saúde em iniciar ou intensificar uma terapia quando indicada, seria o grande problema. Seriam responsáveis pela inércia a hiperestimação do cuidado fornecido, o uso de razões “fracas” para evitar a intensificação do tratamento e lacunas na educação, no treinamento e na prática organizacional voltada para alcançar metas terapêuticas. Daugherty et al.,<sup>26</sup> em estudo realizado com portadores de hipertensão refratária atendidos na Atenção Primária em Saúde, comparando

a aderência ao tratamento e a inércia terapêutica, constataram que esta tinha maior importância no controle insuficiente da HA. Heisler et al.,<sup>27</sup> em estudo incluindo 38.327 pacientes, verificaram intensificação terapêutica em apenas 30% das oportunidades. Observaram também que os terapeutas não avaliavam a presença de baixa aderência, resultando que a intensificação terapêutica produzia polifarmácia, ainda menor aderência e maiores custos para o sistema.

Phillips et al.<sup>25</sup> definiram a inércia clínica em 2001 e Okonofua et al.,<sup>28</sup> em 2006, introduziram o termo “inércia terapêutica”. Os termos são aplicados aos fatores de risco quando os objetivos terapêuticos estão claramente definidos, e os benefícios decorrentes estão bem estabelecidos. Aplica-se quando a terapia é reconhecida como eficaz e existem diretrizes de ampla distribuição e fácil acesso. O profissional da saúde reconhece o problema, mas deixa de agir. Okonofua et al.<sup>28</sup> observaram 55% de visitas médicas com PA elevada e incremento terapêutico em apenas 13%. Análise multivariada mostrou que um incremento terapêutico em 30% das consultas resultaria em aumento do controle de 45% para 66% em 1 ano.

Em 2007, encontramos evidências de importante inércia clínica. Ao se deparar com níveis pressóricos elevados, os médicos da Atenção Primária em Saúde promoveram incrementos na terapêutica em apenas 12,0% das ocasiões, favorecendo somente 29,5% dos hipertensos com mudanças no número de fármacos ou de doses. Além disto, muitos hipertensos deixaram de ser incluídos no estudo, devido ao seguimento inadequado. Naquele ano, apenas 36,6% dos indivíduos tratados estavam com a PA normal, e o elevado percentual de comorbidades encontradas sugeria diagnóstico tardio e tratamento insuficiente da HA.<sup>17</sup> Estes achados estimularam as iniciativas de educação continuada e o planejamento de uma reavaliação.

A revisão da literatura<sup>3-7</sup> sugere que programas de educação continuada que utilizam múltiplas ferramentas de ensino e treinamento, adaptadas às condições locais e envolvendo os diversos profissionais da saúde e os pacientes, têm possibilidade de sucesso. O acesso facilitado aos médicos especialistas, o atendimento multiprofissional e as intervenções de ordem administrativa também contribuem para melhorar o controle da doença. O *Canadian Hypertension Education Program*, implantado em 1999, contribuiu para um enorme incremento no diagnóstico, no tratamento e no controle da HA.<sup>4,5</sup> O controle da HA evoluiu de 13,2%, em 1999, para 64,6%, em 2009.<sup>5</sup>

Previsto para algumas UBS, o AM acabou abrangendo todas, por solicitação das coordenações regionais e das chefias das unidades. A Linha Guia de Hipertensão Arterial<sup>10</sup> foi revisada com a colaboração dos profissionais da Atenção Primária em Saúde, buscando maior aderência,<sup>15</sup> e foi enriquecida por orientações de medicina do esporte. Um curso periódico de atualização em HA, realizado há décadas, foi mantido. Como muitos encaminhamentos ao especialista decorriam de achados do eletrocardiograma, incluindo extrassístolia, bloqueios divisionais e outros, em pacientes sem evidências clínicas de cardiopatia, foi proporcionado um curso de interpretação de laudos. Os laudos de radiologia sugerindo aumento do ventrículo esquerdo, por gerarem consultas desnecessárias e iatrogenia, foram enfocados no AM.

Proposto por Campos e Domitti<sup>30</sup> e Campos e Cunha,<sup>31</sup> o AM em saúde objetiva assegurar retaguarda especializada e suporte técnico-pedagógico aos profissionais encarregados da atenção a problemas de saúde. O apoiador é um especialista, que pode contribuir com intervenções que aumentam a capacidade resolutiva da equipe primariamente responsável pelo caso. O AM busca personalizar os sistemas de referência e contrarreferência, estimulando e facilitando o contato direto entre a Atenção Primária em Saúde e o especialista de apoio. Proporciona a construção compartilhada de diretrizes clínicas, incluindo os critérios para acionar o apoio e definindo o espectro de responsabilidade dos integrantes da equipe de referência e dos apoiadores matriciais.

AM e equipe de referência são arranjos organizacionais e constituem uma metodologia para a gestão do trabalho em saúde, objetivando realizar clínica ampliada e integração dialógica entre distintas especialidades e profissões. Esta metodologia complementa os mecanismos de referência e contrarreferência, protocolos e centros de regulação, e pode ser relevante para racionalizar o acesso e o uso de recursos especializados.<sup>30,31</sup> Inicialmente, foi adotada em serviços de saúde mental, de Atenção Primária e da área hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS) de Campinas (SP). Posteriormente, alguns programas do Ministério da Saúde, como o HumanizaSUS, Saúde Mental e Atenção Básica/Saúde da Família, também incorporaram esta perspectiva.<sup>31</sup>

Dois maneiras básicas para o estabelecimento do contato entre a Atenção Primária em Saúde e o apoiador foram implantadas. A primeira conta com agendamento de encontros periódicos e regulares, nos quais são discutidos casos ou problemas de saúde selecionados pela equipe de referência, elaborados projetos terapêuticos

e acordadas linhas de intervenção para os vários profissionais envolvidos. As discussões suscitam o diálogo sobre temas clínicos, de saúde coletiva e de gestão do sistema. Em situações que exigem atenção específica do núcleo de saber do apoiador, são programados atendimentos ou intervenções especializadas, sem excluir o seguimento pela equipe da Atenção Primária em Saúde. Na segunda, em situações de urgência, o profissional da referência aciona o apoiador por meios de comunicação personalizados, eletrônico ou telefônico.

Os encontros semanais, agendados pelas equipes, com cronograma semestral, acontecem nas UBS ou nas sedes regionais. Embora aconteçam atendimentos conjuntos, o formato habitual é o da roda de conversa. Inicialmente envolviam apenas os médicos e enfermeiros, todavia logo foram incluídos os técnicos de enfermagem e os agentes comunitários de saúde, seguidos pelos nutricionistas, farmacêuticos, dentistas, estudantes e outros profissionais.

Nos primeiros anos, os profissionais da Atenção Primária em Saúde traziam dezenas de casos para discussão, e os pacientes foram alocados em três grupos: os de agendamento prioritário e curto prazo, os de permanência na fila para o especialista e aqueles de reavaliação pelo generalista. Entre os últimos, estão os pacientes com a doença controlada e os hipertensos supostamente refratários ao tratamento ou sem complicações.

O AM contribuiu para a redução da fila para o cardiologista e permitiu antecipar o atendimento de usuários com problemas mais complexos e/ou graves. Desencadeou um processo em que os encaminhamentos realizados pelas equipes de referência se qualificaram, refletindo maior aptidão e segurança dos profissionais no manejo adequado dos pacientes. Mesmo com oferta de consultas especializadas inalterada, o impacto sobre a fila foi muito relevante ao final de 2 anos, passando de 11.180 para 3.739 pacientes.<sup>32</sup> A maioria dos usuários remanescentes é representada por retornos, e a espera para atendimento especializado, superior aos 12 meses tornou-se inferior a 3 meses. Nos casos considerados prioritários, que incluem dor torácica, doença coronariana, insuficiência cardíaca e avaliações pré-operatórias, os atendimentos ocorrem em prazos menores. A satisfação dos participantes com o método e com os resultados foi expressa em depoimentos e reuniões de avaliação, e gerou programas de AM em outras especialidades.<sup>32</sup>

O AM foi estendido para o hospital municipal e para as unidades de pronto atendimento, para discutir as pseudourgências hipertensivas e as urgências cardiológicas. Também foi implantado um programa para os profissionais de odontologia para discutirem as recomendações da diretriz de avaliação perioperatória da SBC<sup>33</sup> e da diretriz de HA.<sup>8</sup>

Comparando as pesquisas de 2007<sup>16</sup> e 2013, constatamos aumento no número de consultas médicas e de anti-hipertensivos por paciente, além de redução na inércia terapêutica, mudanças que devem ter contribuído para o melhor controle da HA em 2013. No período entre os estudos, surgiram praças equipadas com aparelhos de ginástica e a quilometragem das ciclovias aumentou, iniciativas que podem ter contribuído com alguns tratamentos. Campanhas midiáticas também podem ter contribuído para maior procura por tratamento e controle. O número de usuários cadastrados no Serviço de Farmácia da Secretaria Municipal de Saúde aumentou no período de 27.700 para 34.116, sugerindo incremento no diagnóstico e no tratamento. Encontramos elevada rotatividade médica nas unidades convencionais pesquisadas, com apenas 17% de generalistas efetivos desde 2007, enquanto 69% dos médicos foram mantidos nas unidades de ESF. Como o conhecimento foi disseminado de forma continuada e alcançou todos os profissionais da Atenção Primária em Saúde é possível que os efeitos da rotatividade tenham sido pouco relevantes. O SUS contempla a distribuição gratuita de anti-hipertensivos, mas ocorreu frequente falta de medicamentos em 2013, por inércia do gestor municipal – uma variável que pode ter prejudicado o controle da doença.

Outra pesquisa realizada em 2013 encontrou índices de controle da HA semelhantes aos nossos. O estudo avaliou a eficácia da orientação dos pacientes hipertensos por Agentes Comunitários de Saúde. Quatro unidades da ESF e 432 pacientes foram incluídos na pesquisa. Os Agentes Comunitários de Saúde receberam treinamento para aferição da pressão arterial e utilizaram aparelho automatizado para aferição no domicílio dos pacientes. A pressão arterial inicial mostrou controle de 52,3% nas medidas efetuadas nas UBS e de 65,5% nas aferições domiciliares. Ao término do trabalho dos Agentes Comunitários de Saúde, em 6 meses, o controle da pressão arterial na aferição domiciliar foi obtido em 70,9% dos pacientes.<sup>34</sup>

## Conclusão

O apoio matricial utilizou diversos recursos pedagógicos, incluindo discussões de casos e de temas de interesse coletivo, presenciais e à distância, atendimentos conjuntos, elaboração conjunta de diretrizes, distribuição de artigos científicos, treinamento em aferição da pressão arterial, incentivo ao trabalho em equipe e outros.<sup>3-7</sup> Ainda, facilitou o acesso ao especialista e contribuiu para a qualificação e valorização dos profissionais da Atenção Primária em Saúde. Apesar de transcorridos apenas 4 anos e das muitas variáveis, acreditamos que as iniciativas de educação continuada para os profissionais da referência, principalmente o apoio matricial, contribuíram para o grande percentual de hipertensos controlados em 2013.

Consideramos importantes duas limitações do estudo, o fato de as aferições da pressão arterial terem sido obtidas dos prontuários e, por abranger todas as Unidades Básicas de Saúde, não dispor de um grupo controle sem apoio matricial. Portanto, consideramos conveniente reavaliações locais e a utilização do apoio matricial em outros serviços, para confirmar nossos achados.

## Referências

- Lima MT, Bucher JS, Lima JW. [Hypertension from the perspective of a low-outcome population: na exploratory study of knowledge, attitudes, and practices]. *Cad Saude Publica*. 2004;20(4):1079-87.
- Péres DS, Magna JM, Viana LA. Arterial hypertension patients: attitudes, beliefs, perceptions, thoughts and practices. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(5):635-42.
- Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA*. 1995;274(9):700-5.
- Onysko J, Maxwell C, Eliasziw M, Zhang JX, Johansen H, Campbell NR; Canadian Hypertension Education Program. Large increase in hypertension diagnosis and treatment in Canada after a healthcare professional education program. *Hypertension*. 2006;48(5):853-60.
- McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, Gee M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ*. 2011;183(9):1007-13.
- Tamblyn R, Abrahamowicz M, Dauphinee D, Wenghofer E, Jacques A, Klass D, et al. Influence of physicians' management and communication ability on patients' persistence with antihypertensive medication. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1064-72.
- Svetkey LP, Pollak KI, Yancy WS Jr, Dolor RJ, Batch BC, Samsa G, et al. Hypertension improvement project: randomized trial of quality improvement for physicians and lifestyle modification for patients. *Hypertension*. 2009;54(6):1226-33.
- 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):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2561-72.
- Secretaria Municipal da Saúde de Joinville. Joinville (Santa Catarina). Linhas-guia da atenção básica: hipertensão arterial. Joinville; 2010.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
- Milchak JL, Carter BL, James PA, Ardery G. Measuring adherence to practice guidelines for the management of hypertension. *Hypertension*. 2004;44(5):602-8.
- Lima SM, Portela MC, Koster I, Escosteguy CC, Ferreira VM, Brito C, et al. [Use of clinical guidelines and the results in primary healthcare for hypertension]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(9):2001-11.
- Spranger CB, Ries AJ, Berge CA, Radford NB, Victor RG. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in the evaluation and treatment of patients with hypertension. *Am J Med*. 2004;117(1):14-8.
- de la Sierra A, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens Suppl*. 2009;27(3):S27-32.
- Mion D Jr, da Silva GV, de Gusmão JL, Machado CA, Amodeo C, Nobre F, et al. Do Brazilian physicians follow the Brazilian guidelines on hypertension? *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):212-7.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hoepfner C. Obtenção de dados: Hoepfner C, Longo M, Coiradas AO, Teixeira LMR. Análise e interpretação dos dados: Hoepfner C, Longo M, Coiradas AO, Teixeira LMR. Redação do manuscrito: Hoepfner C, Longo M, Coiradas AO, Teixeira LMR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Hoepfner C, Coiradas AO, Longo M, Teixeira LMR.

### Potencial conflito de interesse

Declaramos não haver conflitos de interesse 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.

17. Hoepfner C, Franco SC. Therapeutic inertia and control of high blood pressure in primary health care units. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):223-8.
18. Fontbonne A, Cesse EA, Sousa IM, Souza WV, Chaves VL, Bezerra AF, et al. Risk factor control in hypertensive and diabetic subjects attended by the Family Health Strategy in the State of Pernambuco, Brazil: the SERVIDIAH study. *Cad Saude Publica.* 2013;29(6):1195-204.
19. Pinho NA, Pierin AM. Hypertension control in brazilian publications. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):e65-73.
20. Souza CS, Stein AT, Bastos GA, Pellanda LC. Blood pressure control in hypertensive patients in the "Hipertdia Program": a territory-based study. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(6):571-8.
21. Guimarães Filho GC, Sousa AL, Jardim Tde S, Souza WS, Jardim PC. Progression of blood pressure and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in a reference center. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(4):292-8.
22. Ordúñez P, Barceló A, Bernal JL, Espinosa A, Silva LC, Cooper RS. Risk factors associated with uncontrolled hypertension: findings from the baseline CARMEN survey in Cienfuegos, Cuba. *J Hypertens.* 2008;26(4):663-71.
23. Margolis KL, Piller LB, Ford CE, Henriquez MA, Cushman WC, Einhorn PT, et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Blood pressure control in Hispanics in the antihypertensive and lipid- lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension.* 2007;50(5):854-61.
24. Black HR, Elliot WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambasch P, Grimm RH, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension.* 2001;37(1):12-8.
25. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):825-34.
26. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):303-9.
27. Heisler M, Hogan MM, Hofer TP, Schmittiel JA, Pladevall M, Kerr FA. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. *Circulation.* 2008;117(22):2884-92.
28. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006;47(3):345-51.
29. Consoli SM, Lemogne C, Levy A, Pouchain D, Laurent S. Physicians degree of motivation regarding their perception of hypertension, and blood pressure control. *J Hypertens.* 2010;28(6):1330-9.
30. Campos GW, Domitti AC. Matrix support and reference team: a methodology for interdisciplinary health work management. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(2):399-407.
31. Cunha GT, Campos GW. Matrix support and primary health care. *Saude Soc.* 2011;20(4):961-70.
32. Hoepfner C, Franco SC, Maciel RA, Hoepfner AM. Matrix support program in cardiology: qualification and dialogue with primary care professionals. *Saude Soc.* 2014;23(3):1091-101.
33. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Guidelines for perioperative evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(3 Suppl 1):1-68.
34. Machado LC. O efeito da orientação do agente comunitário de saúde no controle da pressão arterial na atenção primária à saúde: estudo randomizado. [Dissertação]. Joinville (SC): Universidade da Região de Joinville; 2015.

## ARTIGO ORIGINAL

## Mistura de Ácido Gálico e Ciclosporina e seus Efeitos sobre a Disfunção Cardíaca Induzida pela Isquemia / Reperusão e Expressão de eNOS/iNOS

*Gallic Acid and Cyclosporine Mixture and their Effects on Cardiac Dysfunction Induced by Ischemia/Reperfusion and eNOS/iNOS Expression*

Mohammad Badavi,<sup>1,2</sup> Najmeh Sadeghi,<sup>3</sup> Mahin Dianat,<sup>1</sup> Alireza Samarbafzadeh<sup>4</sup>

Physiology Research Center, Department of Physiology;<sup>1</sup> Arteriosclerosis Research Center, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur;<sup>2</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom;<sup>3</sup> Infectious and Tropical Research Center, Department of virology;<sup>4</sup> Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz – Irã

### Resumo

**Fundamento:** Embora muitas pesquisas tenham sido conduzidas com um determinado antioxidante ou mPTP individualmente, pouca atenção tem sido dada para os efeitos da co-administração de um antioxidante e um inibidor de mPTP sobre a disfunção cardíaca após a lesão de I/R.

**Objetivos:** Este estudo objetiva determinar os efeitos do ácido gálico (como antioxidante) combinado com a ciclosporina A (CsA) (como inibidor de mPTP) na função cardíaca e endotelial na disfunção induzida por I/R (função de NO).

**Métodos:** Ratos Wistar machos foram pré-tratados com ácido gálico (7,5, 15 ou 30 mg.kg<sup>-1</sup> de peso corporal, diariamente) por um período de 10 dias. Em seguida, o coração foi isolado e exposto a isquemia de 30 minutos e perfundido por CsA (0,2 µM) 20 min durante o período de reperusão.

**Resultados:** Os dados mostraram que o tamanho do infarto foi significativamente diminuído por CsA e ácido gálico sozinho ( $p < 0,05$ , ANOVA unidirecional seguido de teste LSD). A combinação de ambos os fármacos, entretanto, apresentou efeitos de melhora mais significativos ( $p < 0,001$ ). A combinação destes dois fármacos melhorou mais significativamente a taxa máxima de aumento e de queda da pressão ventricular ( $\pm dp.dt^{-1} \text{ máx}$ ), o duplo produto (DP), a pressão ventricular esquerda desenvolvida (PVED), a frequência cardíaca e o fluxo coronário quando comparada à aplicação de apenas um deles ( $p < 0,05$ , medidas repetidas ANOVA seguidas de teste de LSD).

**Conclusões:** Em conclusão, o benefício de um antioxidante concomitante com um inibidor da mPTP poderia ter efeitos mais benéficos sobre a disfunção cardíaca induzida pela lesão I/R. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):207-218)

**Palavras-chave:** Antioxidantes, Ácido Gálico, Ciclosporina, Função Ventricular, Endotélio, Isquemia, Reperusão, Ratos, Óxido Nítrico Sintase.

### Abstract

**Background:** Although many researches have been conducted on either a certain antioxidant or mPTP individually, little attention has been drawn to the effects of co-administration of an antioxidant and mPTP inhibitor together on cardiac dysfunction after I/R injury.

**Objectives:** This study aims at determining the effects of gallic acid (as Antioxidant) combined with cyclosporine A (CsA) (as mPTP inhibitor) on I/R induced cardiac and endothelial (role of NO) dysfunction.

**Methods:** Male Wistar rats were pretreated with gallic acid (7.5, 15, or 30 mg.kg<sup>-1</sup> body weight, daily) for a period of 10 days. Then, the heart was isolated and exposed to 30-minute ischemia and perfused by CsA (0.2 µM) 20 min during reperfusion period.

**Results:** The data have shown that infarct size was decreased significantly by CsA and gallic acid alone ( $p < 0.05$ , one way ANOVA followed by LSD test), however the combination of both drugs had more significant improving effects ( $p < 0.001$ ). The combination of these two drugs improved more significantly maximum rate of rise and fall of ventricular pressure ( $\pm dp.dt^{-1} \text{ max}$ ), rate pressure product (RPP), left ventricular developed pressure (LVDP), heart rate and coronary flow rather than applying each one alone ( $p < 0.05$ , repeated measurement ANOVA followed by LSD test).

### Correspondência: Najmeh Sadeghi

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom – Irã  
E-mail: najmeh.sadeghi@gmail.com

**Conclusion:** In conclusion, benefiting from an antioxidant concomitant with an mPTP inhibitor could have more improving effects on the cardiac dysfunction induced by I/R injury. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):207-218)

**Keywords:** Antioxidants; Gallic Acid; Cyclosporine; Ventricular Function; Endothelium; Reperfusion; Rats; Nitric Oxide Synthase.

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

## Introdução

O fornecimento interrompido de oxigênio acompanhado por isquemia miocárdica leva ao declínio mitocondrial no fluxo da cadeia transportadora de elétrons (CTE) cujo o resultado é o subsequente inchaço e degeneração mitocondrial. Nesse caso o ATP está esgotado, de modo que abre-se o caminho para a necrose e morte mitocondrial com o início da permeabilidade mitocondrial com a abertura dos poros de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP).<sup>1-3</sup>

O conceito de lesão de células miocárdicas que ocorrem após uma isquemia / reperfusão (I/R) envolve duas hipóteses principais: aumento do cálcio intracelular e / ou acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO). Este último causando a peroxidação sarcolemal da camada de fosfolípido celular, que leva à perda da integridade celular e facilita a entrada de cálcio. Durante uma reperfusão, o cálcio entra na mitocôndria como reação a uma variedade de estímulos e pode modular a abertura do mPTP com os seus componentes acessórios.<sup>2,4</sup>

ONO é um importante modulador do tonus vascular. Danos funcionais no endotélio devido à formação de peroxinitrito são o resultado da combinação de ERO com NO. Este composto tóxico pode resultar no início da morte celular apoptótica.<sup>5</sup> Estudos anteriores revelaram que o extrato de vinho tinto e tratamento antioxidante melhoraram significativamente a função pós-isquêmica ventricular e contrátil.<sup>6,7</sup> Para reduzir a lesão letal de reperfusão, novas estratégias cardioprotetoras, incluindo o pré-condicionamento com antioxidantes e inibidores da mPTP,<sup>8</sup> têm sido aplicados. Um dos mecanismos fundamentais envolvendo a abertura dos canais de K<sup>+</sup> sensíveis ao ATP (K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>) nas mitocôndrias resulta no bloqueio do colapso induzido pela isquemia da mPTP e, assim, leva à preservação da função mitocondrial e ATP celular.<sup>8,9</sup>

Estudos anteriores demonstraram que o ácido gálico, um metabólito do propil galato, melhora o status antioxidante e protege o coração e a membrana dos

lisossomos contra o estresse oxidativo induzido pelo isoproterenol em ratos.<sup>10</sup> Além disso, a perfusão de polifenol (-) - epigallocatequina galato (EGCG) durante a isquemia reduziu significativamente o tamanho do infarto (50%) após a reperfusão. Deve-se notar que os canais mitocondriais de K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> desempenham um papel crucial na cardioproteção induzida pelo EGCG.<sup>11</sup> O tratamento com ácido gálico, mostrado em Ananya (2012), melhorou a cicatrização da úlcera aumentando a razão e-NOS / i-NOS.<sup>12</sup> Em outro estudo, o ácido gálico induziu a expressão de eNOS e modulou a vasodilatação e a vasoconstrição dependentes do endotélio.<sup>13</sup> A eNOS com papel anti-inflamatório poderia proteger a célula contra lesões I/R através do aumento da produção de NO.<sup>13</sup>

No entanto, levantamento da literatura mostrou que não há relatos científicos disponíveis sobre os efeitos antioxidantes do ácido gálico sobre os parâmetros hemodinâmicos ou expressão NOS após a lesão I/R.

Além disso, descobriu-se que a inibição da mPTP pela ciclosporina A preservou a morfologia mitocondrial após isquemia / reperfusão miocárdica, limitou a necrose e a apoptose miocitárias e reduziu o tamanho do infarto (60%).<sup>14</sup>

De acordo com os factos descritos, a abertura da mPTP induzida pelo stress oxidativo desempenha um papel crucial na lesão letal de perfusão que é uma pedra angular na cardioproteção. O principal objetivo deste estudo foi, portanto, investigar o efeito da combinação de ácido gálico como um poderoso antioxidante e da ciclosporina A como inibidor de mPTP na disfunção hemodinâmica cardíaca, no tamanho do infarto e na expressão de NOS após isquemia / reperfusão no coração isolado de ratos.

## Material e Métodos

### Aprovação ética

Os protocolos e procedimentos do presente estudo foram aprovados pelo comitê de utilização e cuidado de animais da Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (AJUMS.REC.1392.222).

## Animais

Os experimentos foram conduzidos em noventa ratos machos Wistar pesando (250-300 g) obtidos de casa de animais da Universidade de Ciências Médicas Ahvaz Jundishapur, Ahwaz, Irã. Os animais foram divididos aleatoriamente nos seguintes 9 grupos (Tabela 1). Em cada grupo foram escolhidos 10 ratos utilizando a fórmula de Cochran. Diferentes doses de ácido gálico foram dissolvidas em soro fisiológico e administradas uma vez por dia durante 10 dias por via oral através de uma agulha de gavagem.<sup>10</sup> Todos os grupos foram mantidos sob as mesmas condições (temperatura controlada  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , com um ciclo de luz escura de 12 h fornecido com alimento e água ad libitum).

Escolhemos o tamanho da amostra usando a fórmula de Cochran. Com o uso do número de ratos em cada grupo foi \_\_\_\_\_. Mas nós previmos alguns desaparecidos por causa da isquemia. Então, selecionamos 10 ratos em cada grupo.

A fórmula de Cochran foi:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times S^2}{d^2}$$

**Tabela 1 – Grupos de animais que foram utilizados neste estudo (n = 10)**

Grupos <sup>1</sup>	Ácido gálico (mg/kg)	Ciclosporina (µM)
Placebo <sup>2</sup>		
C1	C <sub>a</sub>	Salina
	C <sub>b</sub>	Salina
G1	G1 <sub>a</sub>	7,5
	G1 <sub>b</sub>	7,5
G2	G2 <sub>a</sub>	15
	G2 <sub>b</sub>	15
G3	G3 <sub>a</sub>	30
	G3 <sub>b</sub>	30

C: grupos de controle; G: grupos que receberam ácido gálico. Esse grupo não foi exposto a isquemia/reperfusão.

## Drogas

Ácido gálico, ciclosporina A (CsA), heparina, cloreto de 2,3,5-trifenil tetrazólio (TTC), foram adquiridos

da Sigma (St. Louis, MO); cloreto de sódio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogeno-ortofosfato de potássio, D-glicose e cloreto de cálcio foram obtidos de Merck Laboratories, cetamina e xilazina de Alfasan Co (Woderen-Holland).

## Isolamento e preparação do coração

Os animais foram anestesiados com Ketamina HCL (50 mg.kg<sup>-1</sup>), xilazina (2-5 mg.kg<sup>-1</sup>) e para prevenir a coagulação sanguínea foi injetada heparina (1000 U.kg<sup>-1</sup>, IP). A traquéia foi canulada e os animais foram ventilados com ar ambiente utilizando um ventilador de roedores (UGO BASILE, modelo: 7025).<sup>15</sup> O peito foi aberto e as costelas foram removidas e, em seguida, uma cânula de aço foi colocada na aorta e firmada com uma sutura. O coração foi imediatamente perfundido com solução de Krebs-Henseleit. Em seguida, o coração foi rapidamente excisado e transferido para um aparelho de Langendorff enquanto era continuamente perfundido com a solução a uma pressão (60-70 mmHg) e temperatura (37° constantes (60-70 mmHg) (37°C). Antes de iniciar as experiências, o tampão foi borbulhado com O<sub>2</sub>-5% de CO<sub>2</sub> a 95% para se obter um pH de 7,4.

Um balão de látex cheio de água que foi ligado a um transdutor de pressão por uma agulha de aço inoxidável que foi introduzida através do átrio esquerdo no ventrículo esquerdo para medir a pressão ventricular esquerda (PVE). O coração foi colocado numa câmara de vidro revestida a 37°C de temperatura e abastecido com um período de 25 a 30 min para atingir o equilíbrio antes de qualquer experimento. O volume do balão foi ajustado de forma que a pressão diastólica final do VE (PDF) atingisse 5-10 mmHg.

Utilizou-se um sistema de alimentação de força (Power lab, AD instrument, Australia) para analisar o sinal do transdutor de pressão. A pressão ventricular esquerda desenvolvida (PVED), pressão sistólica ventricular esquerda (PDVE), PDF ventricular, taxa máxima de aumento (+ dp.dt-1 max) e taxa máxima de queda (-dp.dt-1 max) de PVE e o produto de taxa de pressão (RPP, produto de PDVE e frequência cardíaca) e o ângulo II do ECG foram registados. Todos os corações foram perfundidos durante 25-30 min antes da indução de isquemia para permitir a estabilização da PVE e da Pressão de Perfusão Coronária (PPC). Em seguida, eles foram submetidos a uma isquemia global sem fluxo de 30 min, seguida de 60 min de reperfusão.<sup>16</sup> A indução bem sucedida da isquemia foi determinada pela elevação do ST

no eletrocardiograma. A frequência cardíaca e a pressão de perfusão foram constantemente monitoradas.<sup>15</sup> A CsA foi dissolvida em etanol e adicionada a uma solução de perfusão. Após 30 min de isquemia, os corações foram reperfundidos com 0,2  $\mu$ M de CsA durante 10 min e depois a reperfusão continuou com tampão de solução Krebs-Henseleit comum.<sup>17</sup> Os parâmetros cardíacos acima mencionados foram medidos no final da isquemia e a cada 15 minutos durante o período de reperfusão.

### Determinação do tamanho do infarto

No final das experiências acima mencionadas, o coração foi cortado em fatias (2 mm de espessura) e incubado com TTC a 1% durante 20 minutos a 37°C de temperatura. Em seguida, as fatias foram incubadas em formalina a 10% durante 60 minutos. E depois, a área do infarto foi medida pelo cálculo da porcentagem da área total de fatia em ambos os lados através da utilização do software de análise de imagem (NIHimagepro.1.16).<sup>17</sup>

### Avaliação da expressão de eNOS e mRNA

As amostras de tecido foram congeladas durante 1 mês. No dia da experimentação, o RNA total foi extraído das amostras de tecido congelado utilizando reagente *Trizole* (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). A concentração do RNA total foi determinada por espectrofotometria (*Bio Photometer Plus*, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha). Lemos o RNA a 230 e 260 nm. As amostras que estavam em 1,9-2,1 mm foram selecionadas para continuar a avaliação. As outras foram excluídas do estudo.

O cDNA, de acordo com as instruções do fabricante, foi sintetizado a partir de 1  $\mu$ g do RNA total com o kit *Reverse Transcription* (Fermentase, Inglaterra).

Foi realizada a transição reversa e reação na cadeia da polimerase (RT-PCR) para determinar os níveis de RNAm (endotelial) (eNOS) das isoformas constituintes e indutíveis da sintase do óxido nítrico (iNOS) no tecido ventricular dos ratos.<sup>18</sup>

### Amplificação de PCR

A solução de PCR continha 10  $\mu$ l de cADN monocatenário, 5  $\mu$ l de buffer de PCR 10X, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 Pico mol de ambos sentidos (5\_-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3\_) e antisentido (5\_-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA - 3\_) primer GAPDH.<sup>19</sup> Proporcionou 400 pb de GAPDH, 25 pico mol de ambos

sentidos (5\_-CGA GAT ATC TTC AGT CCC AAG C-3\_) e antisentido (5\_-GTG GAT TTG CTG CTC TCT AGG-3\_) eNOS primer,<sup>19</sup> que produziu 200 pb de eNOS, e 25 Pico mol desentido (5`CACCTTGGAGTTCACCCAGT3) e antisentido (5`ACCACTCGTACTTGGGATGC3) iNOS primer,<sup>20</sup> que produziu 220 pb de iNOS mensagem, 5U/ $\mu$ l *Termophylus Aquaticus* (Taq) ADN polimerase (Cinagen, Irán, ) e água até um volume final de 50  $\mu$ l.

O programa de ciclagem consistiu de incubação a 95°C durante 3 min (eNOS e GAPDH) e a 94°C durante 45s para (iNOS) para ativar a Taq DNA polimerase e 35 ciclos de dois passos com desnaturação a 60°C durante 60s (eNOS e GAPDH) e 60°C para 45s (iNOS) e recozimento/ extensão a 72°C por 10 min para todos eles. O modelo de controle negativo (H<sub>2</sub>O) foi rotineiramente executado em cada PCR. Os produtos de PCR foram executados em electroforese em gel de agarose a 2% e fotografados após coloração com brometo de etídio sob UVlight. Os níveis de expressão de todos os genes foram normalizados contra a expressão de GAPDH (calibrador interno para carga e normalização de molde de RNA iguais). Utilizando um sistema densitométrico computadorizado (Imagem J),<sup>18</sup> as bandas no gel foram digitalizadas e quantificadas.

### Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando SPSS versão 16 e expressos como Média  $\pm$  SEM. As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando ANOVA de uma via ou ANOVA de medição repetida seguida por teste de comparação múltipla de LSD. Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados significativos. A normalidade foi verificada utilizando o teste de Kolmogorov Smirnov. Foram analisadas as alterações hemodinâmicas entre o grupo de controle e outros durante as 2 horas de teste. Este período incluiu o período pré isquemia, isquemia e reperfusão. Durante este tempo registramos as alterações repetidamente. O objetivo principal foi comparar essas alterações entre os grupos controle e tratados. Assim, a comparação dentro de cada grupo não foi realizada.

## Resultados

### Efeitos do ácido gálico + CsA sobre a função miocárdica

A contratilidade miocárdica (mostrada como  $\pm$  dp.dp<sup>-1</sup>) foi diminuída em quase todos os grupos, como mostrado na Tabela 2. Embora o pré-tratamento com

ácido gálico (7,5-30 mg.kg<sup>-1</sup>) sozinho não tenha tido efeitos significativos, a CsA melhorou a contractilidade significativamente comparado com o controle ( $p < 0,01$ ). No entanto, a combinação de ácido gálico (15 mg.kg<sup>-1</sup>) e CsA apresentou efeitos de melhora mais significativos na contratilidade ( $p < 0,001$ ). Também a forma combinada melhorou a contractilidade em comparação com a CsA apenas ( $p < 0,05$ ) e não teve efeito significativo com ácido gálico sozinho.

Além disso, doses diferentes de ácido gálico ou CsA isoladamente não tiveram efeitos significativos no

PDVE, enquanto a administração de ácido gálico (7,5 e 15 mg.kg<sup>-1</sup>) + CsA melhorou PDVE significativamente ( $p < 0,05$ , Tabela 2). O PSVE foi aumentado pelo pré-tratamento de ácido gálico (7,5 e 15 mg.kg<sup>-1</sup>) em combinação com CsA ( $p < 0,05$ ); Mas o efeito combinado de 15 mg.kg<sup>-1</sup> de ácido gálico + CsA foi mais significativo do que o de pré-tratamento com ácido gálico (7,5 mg.kg<sup>-1</sup>) + CsA em comparação com o controle ( $p < 0,01$ , Tabela 2). Este aumento não foi significativo em comparação com CsA ou gálico sozinho.

**Tabela 2 – Parâmetro hemodinâmicos durante os períodos de pré-isquemia e reperfusão (60 min após isquemia) do protocolo de isquemia-reperfusão**

Grupo <sup>1</sup>		+dp/dt	-dp/dt	PDVE	PSVE	DP	FC	FrC
Controle	Pré	2991,2±384	1615,5±237,5	90±15,1	95,5±15,2	27989,5±5499,9	11,2±1	273,7±12,6
	Pós	605,6±72,3	291,7±37,4	22,9±2,9	33,3±5,3	4319,2±394	4,1±0,5	171,2±15,6
G 7,5	Pré	2342,7±278,9	1067,4±152,4	68,4±9,1	74±9,1	18084,8±3672,1	11,8±1,1	236±10,5
	Pós	1358,3±546,9	504,2±215,6	41,2±14,3	59,5±11,5	8970,4±3516,9	6,2±1,5	200,8±21,9
G 15	Pré	2801,2±312,6	1242,7±131,5	67,3±5,1	74,2±5,2	19349,7±1273,5	11,7±0,8	281,3±9,1
	Pós	820,5±134	321,7±59,6	25,2±3,4	37,5±4,2	3934,6±903,7	5,4±1	152,8±18,3
G 30	Pré	2367,3±210,8	1507,9±568,7	64,4±7,9	71,9±7,8	18409,3±2323,4	10,3±1	257,7±13,3
	Pós	840±141,4	306,9±56,3	39±8,3	51,8±7	6271,9±2153,9	5±0,6	151,6±24
CsA	Pré	3036,4±374,5	1470,2±236,2	82,1±10,2	88,1±9,9	23409,6±2442,3	10,4±1,2	292±14
	Pós	1510±319,9*	670±142,1	36,3±7,6	53,5±7,1	8881±1623,9	7,6±0,9* (p=0,006)	210,9±19,1
G 7,5+ CsA	Pré	2477,9±192,7	1165,6±168,6	66,6±5	72,1±5,7	15614,3±1681,6	10,4±1,1	234±16,6
	Pós	1016,6±225,9	402,8±128,8	63,8±7** (p=0,003)	73,8±20,1* (p=0,01)	11486,5±5450,9* (p=0,02)	5,3±1,3	193,9±19,6
G 15+ CsA	Pré	2764,9±208	1614,4±213,5	89,1±13	94±12	23173,8±3674,2	10,7±1,2	243,6±9,2
	Pós	2142,1±314,9**.# (p=0,007)	841,4±109,5*.# (p=0,03)	54,1±8,3** (p=0,007)	88,8±10,3** (p=0,002)	10063±1601,6** (p=0,001)	7,7±1,9** (p=0,007)	187±17,2
G 30+ CsA	Pré	2554,4±180	1164,4±123,9	72,5±7	78,9±7,2	20498±2285,7	8,6±1	283,2±17,7
	Pós	911,3±198,2	327,6±77,4	22,6±4,4	35,8±6,1	4462±1050,4	6,5±1,5	186,8±24

<sup>1</sup> Controle: grupo de controle, G7,5: ácido gálico (7,5 mg / kg), G15: ácido gálico (15 mg / kg), G30: ácido gálico (30 mg / kg) CsA: ciclosporina A, G7,5 + CsA (ácido gálico (7,5 mg / kg) + CsA), G15 + CsA (ácido gálico (15 mg / kg) + CsA), G30 + CsA (ácido gálico (30 mg / kg) + CsA) + dp / dt: Taxa máxima de aumento da pressão do ventrículo esquerdo, - dp / dt: taxa mínima de aumento da pressão ventricular esquerda, PDVE: pressão desenvolvida ventricular esquerda; PD: produto duplo; FC: fluxo coronariano; FrC: frequência cardíaca; Pre: pré-isquemia; post: pós-isquemia. \*  $p < 0,05$ ; em comparação com controle, \*\*  $p < 0,01$ ; em comparação com controle, \*\*\*  $p < 0,001$ ; em comparação com controle. #: Comparado com CsA sozinho.

O produto de pressão de taxa (RPP) foi diminuído em quase todos os grupos, como mostrado na Tabela 2. Embora o pré-tratamento com ácido gálico (7,5-30 mg.kg<sup>-1</sup>) sozinho não tenha tido efeitos significativos no PD, a combinação de ácido gálico (15 + CsA mg.kg<sup>-1</sup>) e CsA melhorou significativamente em comparação com o controle ( $p < 0,001$ ). Neste caso, a comparação de combinações tratamento com CsA ou gálico sozinha não foi significativa.

### Fluxo coronário

O fluxo coronariano diminuiu em todos os grupos durante a reperfusão pós-isquêmica em comparação com a pré-isquemia. A administração de ácido gálico (15mg.kg<sup>-1</sup>) + CsA e CsA melhorou o fluxo coronariano significativamente para o valor pré-isquêmico normal comparado com o controle (Tabela 2). Contudo, outras doses de ácido gálico sozinhas ou numa forma combinada não tiveram efeitos significativos no fluxo coronário em comparação com o controle ou a CsA sozinha. Também o ácido gálico sozinho não teve efeito significativo em comparação com a sua forma combinada.

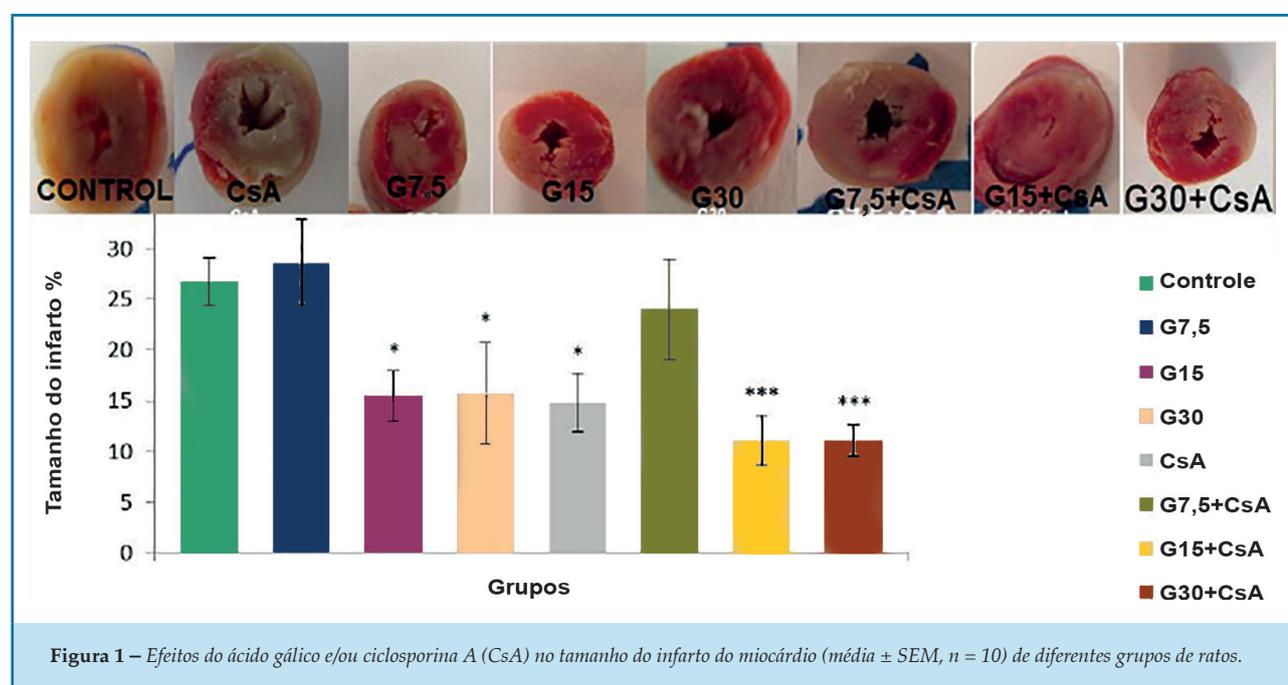
### Frequência cardíaca

No início do experimento, a frequência do coração isolado em todos os grupos não foi diferente entre

si (período pré isquemia). No entanto, no final da reperfusão, a frequência cardíaca de todos os grupos foi significativamente reduzida em comparação com o controle ( $p < 0,05$ , Tabela 2), mas esta redução não foi significativa em comparação com CsA ou ácido gálico isolado. No entanto, a administração de CsA sozinha aumentou ligeiramente a frequência cardíaca durante os primeiros 60 minutos de reperfusão.

### Efeitos do ácido gálico + CsA no tamanho do infarto do miocárdio

O tamanho do infarto do miocárdio foi expresso como a razão percentual da área do infarto para a área total. Esta razão foi de  $26,74 \pm 2,35\%$  para o grupo controle submetido a 30 min de isquemia e 1h de reperfusão (Figura 1). Apesar do fato de que houve uma redução significativa no tamanho do infarto para aqueles grupos que receberam ácido gálico 15,30mg.kg<sup>-1</sup> ou CsA sozinho ( $p < 0,05$ , ANOVA unidirecional seguido de LSD), essa redução para esses grupos recebendo ácido gálico (15 ou 30 mg.kg<sup>-1</sup> doses) + CsA foi muito mais significativo em relação ao controle ( $p < 0,001$ , uma via ANOVA seguida de LSD). Não houve diminuição significativa entre a forma combinada em comparação com CsA ou ácido gálico sozinho.



Os animais receberam três doses diferentes de ácido gálico (7,5, 15 e 30 mg / kg) durante 10 dias antes do isolamento do coração e indução de isquemia (30 min) e reperfusão (1 h) sem ou com CsA (0,2  $\mu$ M, 10 min antes e durante a reperfusão). Os animais de controle receberam solução salina normal como solvente de ácido gálico. O tamanho do infarto do miocárdio é expresso como a relação entre a área do infarto e a área de risco total em porcentagem. \* Indica diferença significativa com o grupo de controle (\*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ,  $n = 10$  por grupo uma ANOVA seguida pelo teste LSD).

### Efeitos do ácido gálico e ciclosporina na expressões eNOS e iNOS mRNA

A análise dos resultados de PCR revelou que a isquemia / reperfusão diminuiu os níveis de expressão de RNAm de eNOS no grupo de controle em comparação com ratos placebo operados, mas a expressão de RNAm de iNOS aumentou no grupo de controle em comparação com sham. Os níveis de RNAm de eNOS foram significativamente aumentados em animais tratados com ácido gálico (G7,5, G15 e G30 mg / kg) ou tratados com CsA (0,2  $\mu$ M) sozinhos, em comparação com o grupo de controle ( $p < 0,001$ ; ). Os níveis mais elevados de expressão de mRNA de eNOS foram observados na administração de ácido gálico concomitante e CsA em comparação com controle. ( $p < 0,001$ , Figura 2a). A elevação da expressão de RNAm não foi significativa em comparação com CsA ou gálico sozinho.

A expressão de RNAm de iNOS diminuiu significativamente usando ácido gálico (G15 e G30 mg / kg) ou CsA sozinha comparada com a do grupo de controle, contudo a combinação de ambos os fármacos induziu mais redução com doses mais baixas de ácido gálico (G7,5 + CsA, G15 + CsA) ( $p < 0,001$ , Figura 2b) e figura suplementar. As alterações mencionadas não foram significativas em comparação com CsA ou gálico isoladamente.

Os dados foram expressos como a média  $\pm$  SEM. Os animais receberam três doses diferentes de ácido gálico (7,5, 15 e 30 mg.kg-1) durante 10 dias antes do isolamento do coração e indução de isquemia (30 min) e reperfusão (1 h) sem ou com CsA (0,2  $\mu$ M, 10 min antes e durante a reperfusão). A análise de resultados de PCR quantitativos revelou que a administração de ácido gálico reduziu a expressão de mRNA de iNOS mas aumentou a de eNOS.

Os dados foram expressos como a média  $\pm$  SEM. Os animais receberam três doses diferentes de ácido

gálico (7,5, 15 e 30 mg.kg-1) durante 10 dias antes do isolamento do coração e indução de isquemia (30 min) e reperfusão (1 h) sem ou com CsA (0,2  $\mu$ M, 10 min antes e durante a reperfusão). A análise de resultados de PCR quantitativos revelou que a administração de ácido gálico reduziu a expressão de mRNA de iNOS mas aumentou a de eNOS.

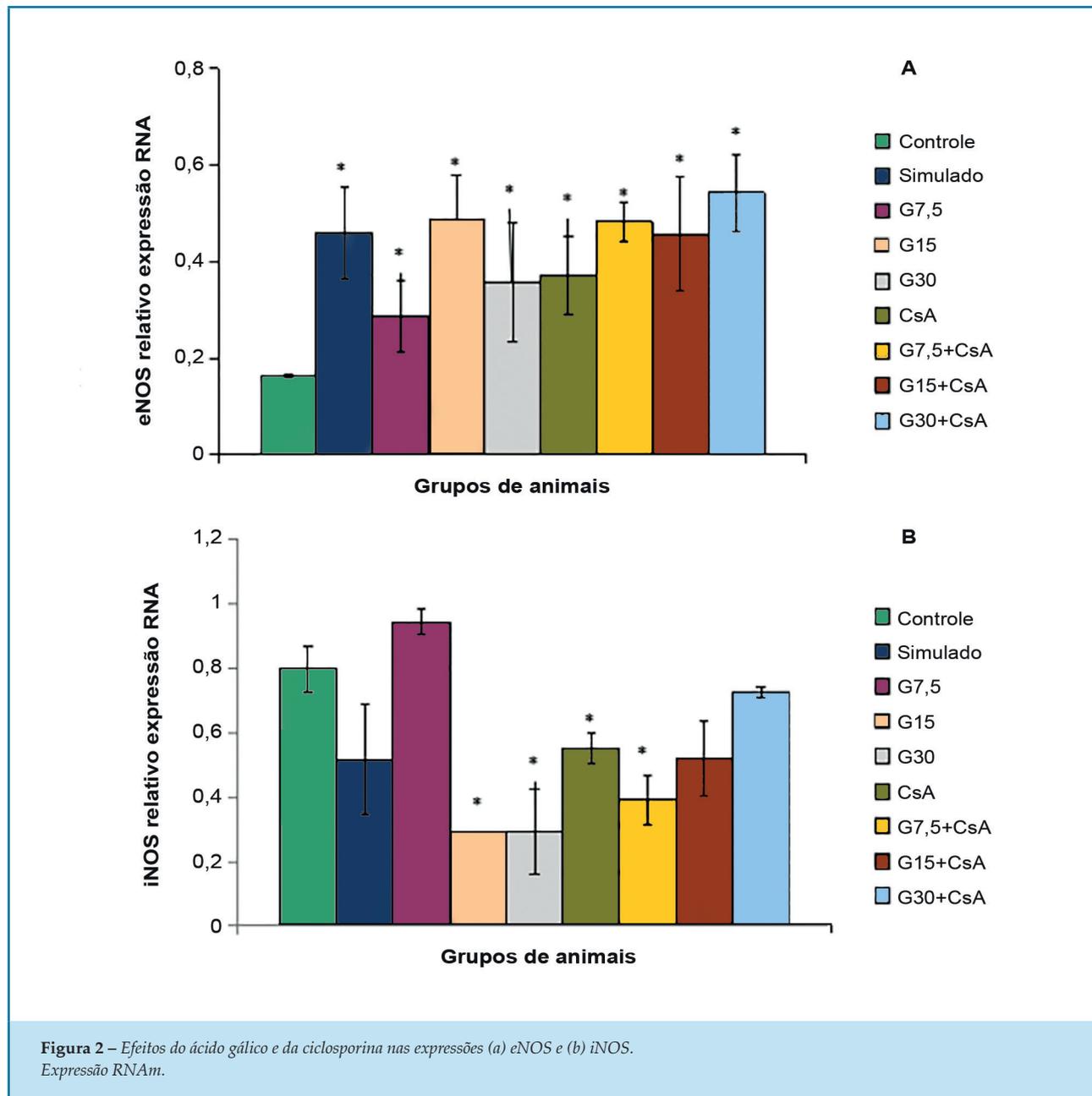
Para a descrição de grupos experimentais, veja a legenda da Fig. 2a, e b. Os asteriscos indicam uma diferença significativa. \*\*\*  $p < 0,001$  em comparação com o grupo de controle ( $n = 6$ ).

### Discussão

Como esperado, as funções cardíacas tais como contractilidade, DP, fluxo coronariano e PDVE reduziram durante isquemia e reperfusão. Os resultados deste estudo mostraram que embora o pré-tratamento de animais com ácido gálico sozinho, como antioxidante, tenha reduzido o tamanho do infarto, não teve efeitos significativos sobre as funções cardíacas. Além disso, a reperfusão do coração com CsA melhorou parcialmente as funções cardíacas e reduziu o tamanho do infarto. No entanto, a combinação de ambos os fármacos teve efeitos mais significativos no desempenho cardíaco e na redução do tamanho do infarto.

O quarto objeto foi medir o tamanho do infarto. Outros estudos mostraram que este parâmetro aumentou após 3 horas de reperfusão em comparação com 1 hora<sup>21</sup> com coloração com TTC. Assim, nós o avaliamos após 1 hora de reperfusão de acordo com os nossos principais objetos de estudo (investigação das alterações durante o início da reperfusão não depois).

Sob condições normais, há um equilíbrio entre a formação de pró-oxidantes e a quantidade de antioxidantes. Durante a I/R, o comprometimento da função miocárdica é atribuído principalmente à interrupção do referido equilíbrio e à elevação da produção de ERO.<sup>22</sup> Foi demonstrado que o excesso de ERO poderia levar à formação de peroxinitrito a partir de radicais NO em resposta à sua combinação com ânion superóxido e danificar as células dos tecidos vascular e cardíaco.<sup>23</sup> Além disso, a peroxidação lipídica da membrana celular exacerba a depleção da energia celular devido ao dano das enzimas mitocondriais. Além disso, os ácidos nucleicos, a integridade da membrana celular, o retículo sarcoplasmático (SR) e a função de permutador Na + -Ca<sup>2+</sup> são danificados, de modo que ocorrem sobrecargas Ca<sup>2+</sup> + intracelulares e mitocondriais.<sup>24</sup>



Após estes eventos, o excesso de  $Ca^{2+}$  induz a disfunção das enzimas mitocondriais, despolarização da membrana e abre a mPTP nos miócitos cardíacos.<sup>2</sup> Durante a isquemia, devido à interrupção da cadeia de transporte de elétrons (ETC), a produção de ATP é prejudicada e a célula é esgotada de fosfatos de alta energia.<sup>25</sup> Após estas lesões, devido ao metabolismo anaeróbico e ao acúmulo de lactato e piruvato, a acidose intracelular é aumentada, e então ocorre o desacoplamento da fosforilação oxidativa que, por sua vez, leva ao inchaço mitocondrial. Este ciclo vicioso leva à morte celular necrótica e

disfunção cardíaca.<sup>26</sup> Após a abertura da mPTP, o citocromo C é libertado dentro do citosol, interage com o factor 1 de activação da protease da apoptose (APAF-1) e conduz à activação da caspase-9 que activa a caspase 3 que é a chave executora para a sinalização apoptótica.<sup>27</sup>

Durante os últimos anos, algumas estratégias de proteção cardiovascular foram aplicadas para reduzir as lesões letais de I/R, incluindo pré e pós-condicionamento por antioxidantes, por ativadores da via de quinase de salvamento de lesão por reperfusão (RISK), pela inibição de proteína quinase c-delta e, finalmente, por

inibidores de mPTP tais como CsA ou sanglifehrina A.<sup>28</sup> Neste estudo, nossa estratégia foi proteger o coração usando antioxidante e impedir a abertura da mPTP. Por meio desta hipótese, a hipótese de que a célula pode ser isolada contra o anteriormente mencionado ciclo vicioso que leva à abertura de mPTP e, em seguida, para a interrupção da produção de ATP.<sup>26</sup>

Estudos anteriores demonstraram que o ácido gálico poderia melhorar o estado antioxidante através da inibição da peroxidação lipídica e que protege a membrana do coração e do lisossomo contra o estresse oxidativo induzido pelo isoproterenol em ratos.<sup>29</sup> Além disso, durante a I/R, a administração de polifenol (-) - epigallocatequina galato (EGCG) reduziu significativamente o tamanho do infarto em 50% e os canais mitocondriais KATP desempenharam um papel crucial na proteção cardio induzida por EGCG.<sup>30</sup> Além disso, EGCG inibe a transcrição da óxido nítrico sintase induzível.<sup>31</sup> Por outro lado, foi relatado que a inibição da mPTP por CsA manteve a morfologia mitocondrial após a lesão I/R em coelhos e que limitou a necrose miocitária e a apoptose.<sup>32</sup>

Demonstrou-se que a reperfusão teve alguns efeitos prejudiciais devido à produção de ERO e desordens de PH durante o período de isquemia. Esse fenômeno é dependente do tempo e pode levar à morte celular e lesão miocárdica, que é chamada de "lesão de reperfusão letal".<sup>8</sup> Neste estudo, tivemos vários propósitos. O primeiro de nossos objetivos foi investigar a expressão de eNOS durante o tempo inicial de reperfusão. Também outros estudos sugeriram que a expressão de eNOS aumentou dependendo do tempo durante o início da reperfusão (1 hora) e a expressão de iNOS no final dela (3-24 h). Este aumento tem alguns efeitos prejudiciais via produção de NO. O NO reage com os ERO que foram produzidos durante a isquemia e formaram uma grande quantidade de ONOO- que foi levada à apoptose celular.<sup>33</sup> A NO tem efeitos bidirecionais: valores moderados têm efeitos protetores, mas um nível alto é prejudicial. O segundo objetivo foi encontrar um dos mecanismos de como os antioxidantes podem melhorar a disfunção hemodinâmica e endotelial através da produção de NO e sua fonte durante a reperfusão precoce (via eNOS protetora).<sup>34</sup> Assim, selecionamos uma hora de reperfusão que está relacionada à atividade da eNOS. Terceiro: medimos a atividade enzimática para avaliação de estresse oxidativo e lesão celular por infarto do miocárdio no período de reperfusão imediata, período em que está tipicamente em seu máximo<sup>35</sup> e publicamos o

resultado, sendo que a maior variação ocorreu durante os primeiros 15 minutos de reperfusão<sup>36</sup> e por isso medimos esses parâmetros a cada 15 min como em outros métodos de estudo<sup>35</sup> porque a lesão I/R foi agravada pelo tempo e nosso objetivo foi investigar o papel preventivo do inibidor antioxidante ou mPTP e o efeito combinado de ambos durante o tempo total da experiência. Íamos verificar a gravidade da lesão I/R após 60 min de reperfusão quando a produção de NO derivada de eNOS foi afetada pelo pré-tratamento com diferentes doses de antioxidante<sup>37,38</sup> sozinho ou combinado com um inibidor de mPTP (CsA). Porque outros estudos mostraram que a inibição da transição de permeabilidade mitocondrial com esta droga pode impedir a expressão de eNOS.<sup>39</sup> Concluímos que nosso antioxidante (ácido gálico) modulou a lesão I/R através da produção de NO e este NO foi derivado de eNOS não iNOS. A investigação das alterações hemodinâmicas durante a reperfusão tardia não foi o principal objetivo do nosso estudo.

Apesar de ter observado que o fluxo aumentou de forma insignificante durante a reperfusão nos corações de animais pré-tratados apenas com ácido gálico, concluímos que a sua combinação com CsA teve efeitos mais significativos. A melhora acima mencionada na função cardíaca, observada em nosso estudo, pode ser atribuída aos efeitos antioxidantes do ácido gálico. Parece que o vasculamento de ERO por ácido gálico já relatado<sup>10</sup> poderia proteger as células contra o estresse oxidativo e nitosativo. Além disso, por inibição da produção de nitrito proxy, poderia manter a função do endotélio e o tônus vascular. Estudos anteriores mostraram que o ácido gálico aumentou a expressão da eNOS<sup>2</sup>. Um aumento na atividade de iNOS e uma diminuição na atividade de eNOS durante a isquemia foram relacionados a lesões de I/R. Nossos resultados mostraram que a expressão de iNOS pós-isquemia no grupo de controle aumentou para 1,6 vezes a do grupo de placebo. O tratamento com ácido gálico ou CsA sozinho elevou a razão original de eNOS / iNOS 2 vezes, mas a combinação de ambos os fármacos foi mais eficiente. É porque a expressão de eNOS dobrou três vezes, usando ácido gálico com CsA, mas a expressão de iNOS foi reduzida para um quarto. Estes resultados correspondem aos de outros pesquisadores que sugeriram o aumento da razão eNOS/iNOS com um análogo do resveratrol.<sup>40</sup> Em conjunto, nossos resultados estabeleceram que o NO derivado da eNOS provavelmente modulou o fluxo sanguíneo e este efeito é mais eficiente na combinação de ácido gálico 15 mg / Kg com CsA. Além disso, a expressão

de eNOS aumentada pelo uso de todos os compostos poderia ser atribuída a uma maior biodisponibilidade de NO durante a lesão I/R.<sup>41</sup> Além disso, nossos resultados revelaram que a contratilidade ( $\pm dp \cdot dt^{-1}$ ), RPP, PDVE e frequência cardíaca foram melhoradas nos grupos perfundidos por CsA em combinação com pré-tratamento com ácido gálico. Este efeito pode ser atribuído à preservação da mitocôndria contra ERO, aumentando a capacidade antioxidante com ácido gálico e através da inibição da abertura mPTP por CsA. Assim, o ATP poderia ser mantido na célula e a sobrecarga de  $Ca^{2+}$  foi impedida devido à captação aumentada de  $Ca^{2+}$  para a SR pela ativação da via RISK. Portanto, a interação de elementos contráteis entre si poderia ser melhorada e tornar-se mais rápida.<sup>42</sup> No entanto, a utilização da dose mais elevada de ácido gálico (30 mg/kg) inverteu estes efeitos. De acordo com outro estudo, o processo poderia ser explicado por um efeito pró-oxidante do ácido gálico em altas doses, porque provou que o íon férrico poderia quelar o grupo hidroxila na molécula de ácido gálico e reduzir o potencial de oxidação e desse modo perder sua atividade antioxidante.<sup>43</sup> Além disso, a contratilidade foi aumentada com CsA sozinha, mas não se recuperou com G7,5+ CsA. Este efeito pode ser explicado com lesões I/R após 1 hora de reperfusão. Porque na reperfusão de 1 hora, a contratilidade diminuiu muito mais do que a reperfusão de 30 minutos, de modo que a lesão se agravou e o efeito protetor da CsA não conseguiu recuperá-lo ao nível de reperfusão de 30 minutos. Por outro lado, ao usar doses mais altas de Gálico (G15+ CsA), o sistema antioxidante fica mais forte e previne a produção de ERO na mitocôndria.<sup>26</sup> De fato, é possível que a CsA não possa inibir mais mPTP que foi aberto por ERO produzido devido a lesões de I/R ao longo do tempo.

Alguns dos estudos controlaram a frequência cardíaca com marca-passo. Também esta foi uma variável em nosso estudo. Nós íamos avaliar suas mudanças durante o experimento, então não a controlamos. Devido à comparação dessa variável com o grupo controle, não foi possível fazer um viés neste estudo (todos os grupos foram semelhantes). O objetivo deste trabalho foi investigar as variações dos parâmetros hemodinâmicos afetados pela I/R e pré - tratamento. Assim sendo, a frequência cardíaca foi uma variável que quisemos avaliar por si mesma, sem qualquer intervenção (O uso do marcapasso não satisfaz este objetivo). Existem outros estudos que utilizam este método.<sup>35</sup>

Outros estudos mostraram que o tamanho do infarto aumentou após a reperfusão<sup>21</sup> com coloração TTC. Assim, nós o avaliamos durante o início da reperfusão.

Neste estudo, o tamanho do infarto foi significativamente reduzido pelo ácido gálico ou CsA sozinhos (quase 15%), mas esta redução foi mais significativa pela administração concomitante destes dois fármacos (quase 25%). Este efeito pode ser atribuído à ativação de um grupo de proteínas quinases que melhorou a desacoplamento da fosforilação oxidativa e impediu o inchaço das mitocôndrias e a morte celular.<sup>44</sup> A inibição de mPTP provocou a ativação das vias antiapoptóticas e RISK e representou um mecanismo de sobrevivência celular programada. Também observamos que a administração de ambos os fármacos melhorou a contratilidade miocárdica mais do que a administração de cada fármaco sozinho.

Já foi reconhecido que a CsA não é apenas um inibidor de mPTP. Também inibe a calcineurina que modula a morte mitocondrial. Enquanto outros estudos relataram que a utilização de FK506, um potente inibidor de calcineurina que é 100 vezes mais potente do que CsA, não afectou a ativação da caspase. Portanto, o papel da CsA no bloqueio dos poros mitocondriais pode ser mais importante do que seus outros papéis. Além disso, outros estudos relataram que o uso de CsA em doses baixas não tem efeitos tóxicos.<sup>45</sup> Utilizamos a dose mais baixa de (0,2  $\mu$ M), muito inferior à de (20 mg.kg-1) utilizada por outros estudos,<sup>46</sup> mas pode ser insuficiente para inibir o maior número de mPTP. Por conseguinte, o efeito de doses mais elevadas do inibidor de mPTP que até agora não foi explorado é altamente responsável por aguçar o interesse de investigadores e pesquisadores especializados em estabelecer uma investigação mais minuciosa.

## Conclusão

Em conclusão, o uso de ácido gálico como antioxidante concomitante com a preservação da mitocôndria por CsA como inibidor de mPTP em G15 + CsA em comparação com o controle, poderia ter efeitos mais benéficos sobre a disfunção cardíaca, expressões iNOS e NOS endotelial induzidas por lesão I/R .

## Limitações do estudo

Tivemos algumas limitações em nosso estudo, por exemplo, nosso financiamento e instalações foram

muito limitados. Portanto não pudemos fazer mais experimentos. Por exemplo, não conseguimos fazer qPCR por causa dos recursos e limitação de instrumentos. Então, nos obrigamos a fazer as experiências usando as instalações que estavam disponíveis. Além disso, limitamo-nos a medir a expressão da proteína. Também tivemos limitações para a análise da função e morfologia mitocondriais.

### Aprovação ética

Os protocolos e procedimentos do presente estudo foram aprovados pelo comitê de cuidado e uso de animais da Universidade de Ciências Médicas Ahvaz Jundishapur (AJUMS.REC.1392.222).

### Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pela Research Affairs of Ahvaz Jundishapur University of Medical Science (concessão No. PRC 95) e foi uma parte da tese de PhD de Najmeh Sadeghi em fisiologia.

Agradeço a Sra. Khaghani, Maryam Rafiei e Kosar Bavarsad pela sua grande ajuda durante as minhas pesquisas.

### Referências

- Hausenloy DJ, Opie L, Yellon DM. Dissociating HDL cholesterol from cardiovascular risk. *Lancet*. 2010;376(9738):305-6.
- Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Heart mitochondria signaling pathways: appraisal of an emerging field. *J Mol Med*. 2004;82(9):565-78.
- Hausenloy DJ, Baxter G, Bell R, Botker HE, Davidson SM, Downey J, et al. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(6):677-86.
- Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Mitochondria play a critical role in cardioprotection. *J Card Fail*. 2004;10(1):55-66.
- Ceconi C, Boraso A, Cargnoni A, Ferrari R. Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? *Arch Biochem Biophys*. 2003;420(2):217-21.
- Das DK, Sato M, Ray PS, Maulik G, Engelman RM, Bertelli AA, et al. Cardioprotection of red wine: role of polyphenolic antioxidants. *Drugs Exp Clin Res*. 1999;25(2-3):115-20.
- Sato M, Ray PS, Maulik G, Maulik N, Engelman RM, Bertelli AA, et al. Myocardial protection with red wine extract. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;52(2):263-8.
- Buja LM, Weerasinghe P. Unresolved issues in myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(1):29-35.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1113-51.
- Stanely Mainzen Prince P, Priscilla H, Devika PT. Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2009;615(1-3):139-43.
- Song DK, Jang Y, Kim JH, Chun KJ, Lee D, Xu Z. Polyphenol (-)-epigallocatechin gallate during ischemia limits infarct size via mitochondrial K(ATP) channel activation in isolated rat hearts. *J Korean Med Sci*. 2010;25(3):380-6.
- Chatterjee A, Chatterjee S, Biswas A, Bhattacharya S, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Gallic Acid Enriched Fraction of *Phyllanthus emblica* Potentiates Indomethacin-Induced Gastric Ulcer Healing via e-NOS-Dependent Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:487380.
- Sanae F, Miyaichi Y, Hayashi H. Endothelium-dependent contraction of rat thoracic aorta induced by gallic acid. *Phytother Res*. 2003;17(2):187-9.
- Leshnower BG, Kanemoto S, Matsubara M, Sakamoto H, Hinmon R, Gorman JH 3rd, et al. Cyclosporine preserves mitochondrial morphology after myocardial ischemia/reperfusion independent of calcineurin inhibition. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(4):1286-92.
- Klawitter PF, Murray HN, Clanton TL, Angelos MG. Reactive oxygen species generated during myocardial ischemia enable energetic recovery during reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1656-61.
- Kinugasa Y, Ogino K, Furuse Y, Shiomi T, Tsutsui H, Yamamoto T, et al. Allopurinol improves cardiac dysfunction after ischemia-reperfusion via reduction of oxidative stress in isolated perfused rat hearts. *Circ J*. 2003; 67(9):781-7.
- Xie JR, Yu LN. Cardioprotective effects of cyclosporine A in an in vivo model of myocardial ischemia and reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(7):909-13.
- Mard SA, Neisi N, Solgi G, Hassanpour M, Darbor M, Maleki M. Gastroprotective effect of NaHS against mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion injury in rat. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1496-503.
- Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(5):585-9.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dianat M. Obtenção de dados: Sadeghi N. Análise e interpretação dos dados: Dianat M. Análise estatística: Sadeghi N. Obtenção de financiamento: Badavi M. Redação do manuscrito: Sadeghi N. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Badavi M. Interpretation the gene bands: Samarbafzadeh A.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Research Affairs of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de PhD de Najmeh Sadeghi pela Research Affairs of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

20. Chun TY, Bloem LJ, Pratt JH. Aldosterone inhibits inducible nitric oxide synthase in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2003;144(5):1712-7.
21. Ito WD, Schaarschmidt S, Klask R, Hansen S, Schäfer HJ, Mathey D, et al. Infarct Size Measurement by Triphenyltetrazolium Chloride Staining Versus In Vivo Injection of Propidium Iodide. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(8):2169-75.
22. Cui J, Juhasz B, Tosaki A, Maulik N, Das DK. Cardioprotection with grapes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(5):762-9.
23. Falk JA, Aune SE, Kutala VK, Kuppusamy P, Angelos MG. Inhibition of peroxynitrite precursors, NO and O<sub>2</sub>, at the onset of reperfusion improves myocardial recovery. *Resuscitation*. 2007;74(3):508-15.
24. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2006;70(2):181-90.
25. Territo PR, Mootha VK, French SA, Balaban RS. Ca(2+) activation of heart mitochondrial oxidative phosphorylation: role of the F(0)/F(1)-ATPase. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;278(2):C423-35.
26. Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ. Reactive oxygen species, but not Ca<sup>2+</sup> overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ*. 2006;290(5):H2024-34.
27. Kim JS, Qian T, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in the switch from necrotic to apoptotic cell death in ischemic rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 2003;124(2):494-503.
28. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121-35.
29. Priscilla DH, Prince PS. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chem Biol Interact*. 2009;179(2-3):118-24.
30. Song DK, Jang Y, Kim JH, Chun KJ, Lee D, Xu Z. Polyphenol (-)-epigallocatechin gallate during ischemia limits infarct size via mitochondrial K(ATP) channel activation in isolated rat hearts. *J Korean Med Sci*. 1997;25(3):380-6.
31. Lin YL, Lin JK. (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-kappaB. *Mol Pharmacol*. 1997;52(3):465-72.
32. Leshnower BG, Kanemoto S, Matsubara M, Sakamoto H, Hinmon R, Gorman Iii JH, et al. Cyclosporine preserves mitochondrial morphology after myocardial ischemia/reperfusion independent of calcineurin inhibition. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(4):1286-92.
33. Xuan YT, Tang XL, Qiu Y, Banerjee S, Takano H, Han H, et al. Biphasic response of cardiac NO synthase isoforms to ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(5):H2360-71.
34. Desrois M, Durrans A, Caus T, Lan C, Clarke K, Cozzone PJ, et al. Modulation of the NO pathway during short or prolonged blood reperfusion following ischaemia in a heterotopic rat heart transplantation model. *Transplant Proc*. 2004;36(5):1280-2.
35. Ray PS, Martin JL, Swanson EA, Otani H, Dillmann WH, Das DK. Transgene overexpression of alphaB crystallin confers simultaneous protection against cardiomyocyte apoptosis and necrosis during myocardial ischemia and reperfusion. *FASEB J*. 2001;15(2):393-402.
36. Badavi M, Sadeghi N, Dianat M, Samarabafzadeh A. Effects of gallic Acid and cyclosporine on antioxidant capacity and cardiac markers of rat isolated heart after ischemia/reperfusion. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(6):e16424.
37. Liang F, Gao E, Tao L, Liu H, Qu Y, Christopher TA, et al. Critical timing of L-arginine treatment in post-ischemic myocardial apoptosis—role of NOS isoforms. *Cardiovasc Res*. 2004;62(3):568-77.
38. Zhu D-Y, Deng Q, Yao H-H, Wang D-C, Deng Y, Liu G-Q. Inducible nitric oxide synthase expression in the ischemic core and penumbra after transient focal cerebral ischemia in mice. *Life Sciences*. 2002;71(17):1985-96.
39. López - Ongil S, Hernández - Perera O, Navarro - Antolín J, Perez de Lema G, Rodríguez - Puyol M, Lamas S, et al. Role of reactive oxygen species in the signalling cascade of cyclosporine A - mediated up - regulation of eNOS in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1998;124(3):447-54.
40. Guha P, Dey A, Chatterjee A, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Pro-ulcer effects of resveratrol in mice with indomethacin-induced gastric ulcers are reversed by L-arginine. *Brit J Pharmacol*. 2010;159(3):726-34.
41. Toda N, Toda H. Coronary hemodynamic regulation by nitric oxide in experimental animals: recent advances. *Eur J Pharmacol*. 2011;667(1-3):41-9.
42. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(2):189-202.
43. Shinno E, Shimoji M, Imaizumi N, Kinoshita S, Sunakawa H, Aniya Y. Activation of rat liver mitochondrial glutathione S-transferase by gallic acid. *Life Sciences*. 2005;78(1):99-106.
44. Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev*. 2007;12(3-4):217-34.
45. Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2003; 60(3):617-25.
46. Yang CW, Ahn HJ, Han HJ, Kim WY, Li C, Shin MJ, et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Transplantation*. 2001;72(11):1753-9.

## ARTIGO ORIGINAL

## Associação entre Disfunção Erétil e Piora na Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Arterial Coronariana

*Association between Erectile Dysfunction and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease*

André Tabosa, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Vitor H. Stangler, Henrique Araújo, Vitor Nunes, Maria Isabel Gadelha, Danielle A. G. C. Oliveira, Emmanuelle Tenório

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** A disfunção erétil (DE) e a doença arterial coronariana (DAC) compartilham os mesmos fatores de risco e as associações entre DE, qualidade de vida (QV) e DAC têm sido motivo de estudos recentes.

**Objetivo:** Avaliar se a DE está associada a piora da QV em pacientes com DAC.

**Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, prospectivo e analítico, realizado de dezembro de 2014 a abril de 2016, que recrutou 304 homens (idade média: 57 ± 9,9 anos) com diagnóstico clínico de DAC. A QV foi avaliada através do *Short Form-36* e a DE pelo Índice Internacional de Função Erétil. Foram realizadas análises estatísticas descritiva e analítica, sendo que o teste não paramétrico Kruskal-Wallis foi usado para analisar se existem diferenças significativas em cada domínio de qualidade de vida quando se comparam os diferentes tipos de DE. Para todos os testes, valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** A prevalência de DE foi de 76,3%. As medianas e percentis 25 e 75 de cada domínio de qualidade de vida de acordo com a ausência de DE, DE leve, leve a moderada, moderada e grave, respectivamente, foram: **Capacidade funcional:** 85 (63-100), 75 (50-95), 60 (32-85), 55 (35-75), 50 (30-70),  $p < 0,001$ ; **Aspectos físicos:** 87 (0-100), 40 (0-100), 0 (0-100), 0 (0-31), 0 (0-12),  $p < 0,001$ ; **Dor:** 72 (51-100), 66 (51-100), 74 (51-100), 62 (51-100), 51 (31-62),  $p = 0,001$ ; **Estado geral de saúde:** 77 (62-87), 72 (57-77), 67 (55-82), 67 (59-75), 52 (37-68),  $p < 0,001$ ; **Vitalidade:** 75 (60-85), 65 (50-75), 65 (55-75), 60 (43-75), 50 (32-65),  $p < 0,001$ ; **Aspectos sociais:** 87 (62-100), 87 (62-100), 87 (68-100), 75 (62-100), 75 (50-93),  $p = 0,139$ ; **Aspectos emocionais:** 100 (58-100), 100 (33-100), 100 (33-100), 100 (0-100), 0 (0-100),  $p = 0,001$ ; **Saúde mental:** 80 (67-89), 72 (60-84), 72 (66-80), 68 (58-80), 56 (50-74),  $p < 0,001$ .

**Conclusões:** A prevalência de disfunção erétil foi elevada. A DE esteve associada a piora da QV em pacientes com DAC. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):219-226)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Disfunção Erétil, Qualidade de Vida, Fatores de Risco.

### Abstract

**Background:** Erectile dysfunction (ED) and coronary artery disease (CAD) share the same risk factors and the associations between ED, quality of life (QoL) and CAD have been the subject of recent studies.

**Objective:** To evaluate whether ED is associated with worsening QoL in patients with CAD.

**Methods:** A cross-sectional, multicenter, prospective and analytic study was carried out from December 2014 to April 2016, which recruited 304 men (mean age: 57 ± 9.9 years) with clinical diagnosis of CAD. QoL was assessed using Short Form-36 and ED by the International Erectile Function InEDx. ED descriptive and analytical statistical analyzes were performed, and the Kruskal-Wallis non-parametric test was used to test whether there are significant differences in each quality of life domain when comparing different types of ED. For all tests,  $p \leq 0.05$  was considered significant.

**Results:** The prevalence of ED was 76.3%. The median and percentiles 25 and 75 of each life quality domain according to the absence of ED; mild ED, mild to moderate, moderate and severe ED and severe ED, respectively, were: **Functional capacity:** 85 (63-100), 75 (50-95), 60 (32-85), 55 (35-75), 50 (30-70),  $p < 0.001$ ; **Physical aspects:** 87 (0-100), 40 (0-100), 0 (0-100), 0 (0-31), 0 (0-12),  $p < 0.001$ ; **Pain:** 72 (51-100), 66 (51-100), 74 (51-100), 62 (51-100), 51 (31-62),  $p = 0.001$ ; **General state of health:** 77 (62-87), 72 (57-77), 67 (55-82), 67 (59-75), 52 (37-68),  $p < 0.001$ ; **Vitality:** 75 (60-85), 65 (50-75), 65 (55-75), 60 (43-75), 50 (32-65),  $p < 0.001$ ; **Social Aspects:** 87 (62-100), 87 (62-100), 87 (68-100), 75 (62-100), 75 (50-93),  $p = 0.139$ ; **Emotional Aspects:** 100 (58-100), 100 (33-100), 100 (33-100), 100 (0-100), 0 (0-100),  $p = 0.001$ ; **Mental health:** 80 (67-89), 72 (60-84), 72 (66-80), 68 (58-80), 56 (50-74),  $p < 0.001$ .

**Conclusions:** The prevalence of erectile dysfunction was high. ED was associated with worsening of QoL in patients with CAD. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):219-226)

**Keywords:** Coronary Artery Disease, Erectile Dysfunction; Life Style, Risk Factors.

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

**Correspondência:** Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Rua Irene Ramos Gomes de Mattos, 68. CEP: 51011-530, Pina, Recife, PE – Brasil  
E-mail: dinaldo@cardiol.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170042

Artigo recebido em 03/11/2016; revisado em 23/02/2017; aceito em 07/03/2017.

## Introdução

As associações entre disfunção erétil (DE), qualidade de vida (QV) e algumas doenças cardiovasculares (DCV) têm sido motivo de estudos nos últimos anos, sendo que alguns aspectos têm tido especial destaque.<sup>1-3</sup>

A prevalência da DE depende da faixa etária do paciente, sendo maior quanto mais velho for o mesmo.<sup>4</sup> Em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) a prevalência, em geral, varia de 60-70%.<sup>1</sup> No Brasil, considerando-se a população geral, está prevalência varia de 31,9 a 53,9%.<sup>5,6</sup>

A DE e a DAC frequentemente compartilham os mesmos fatores de risco. Hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia e obesidade são comuns às duas condições e o seu impacto na disfunção endotelial já foi bem documentado.<sup>7</sup> A disfunção endotelial, caracterizada dentre outras coisas pelo comprometimento da biodisponibilidade do óxido nítrico, precede o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas e tem sido sugerida como importante elo entre DE e DAC.<sup>8</sup>

A DE pode estar presente em homens supostamente saudáveis, em pacientes ambulatoriais e outros. Tal disfunção exerce uma influência negativa na QV dos pacientes por afetar, dentre outros, os aspectos físicos e psicossociais, sendo que o seu tratamento contribui para a melhoria da qualidade de vida dos enfermos.<sup>9-12</sup>

Indivíduos com DAC também são conhecidos por terem a QV prejudicada.<sup>13,14</sup> Sabe-se que nestes pacientes apesar do controle de fatores de risco para DAC, a qualidade de vida permanece comprometida e isso pode contribuir para um pior prognóstico.<sup>15,16</sup> Acredita-se que pacientes com DE e DAC possam ter prejuízo ainda maior da qualidade de vida.<sup>2,17,18</sup>

Apesar de estudos sobre o tema acreditamos que exista a necessidade de maior conhecimento entre as associações de QV e DE em pacientes com DAC.

## Objetivos

O objetivo primário desse estudo foi avaliar se a DE está associada à piora da qualidade de vida em pacientes portadores de doença arterial coronariana.

Os objetivos secundários foram: descrever a prevalência de disfunção erétil em pacientes com e sem DAC, caracterizar os perfis clínico e sócio-econômico da população.

## Métodos

Estudo transversal, multicêntrico, prospectivo, descritivo e analítico, realizado de dezembro de 2014 a abril de 2016, em 3 hospitais terciários, que recrutou 304 homens (idade média:  $57 \pm 9,9$  anos) com doença arterial coronariana estável, com diagnóstico baseado na apresentação clínica e na presença de teste indutor de isquemia considerado de alto risco de eventos cardiovasculares, submetido e aprovado no comitê de ética em pesquisa clínica. Portanto os pacientes desse estudo tinham indicação de estratégia invasiva (cinoronariografia).

O cálculo amostral foi baseado na prevalência da disfunção na população brasileira (39,5 - 53,9%)<sup>6,19</sup> e nos pacientes com DAC (49 - 70%).<sup>20,21</sup> Baseados nisso, o número de pacientes que deveriam ser recrutados foi entre 219 e 224 participantes, com poder estatístico do estudo de 0,99 e erro alfa de 0,05.

Os critérios de inclusão foram: pacientes do sexo masculino com idade maior ou igual a 18 anos, indicação clínica de realização de angiografia coronariana e potencialidade de vida sexual ativa, enquanto os de exclusão foram: história pregressa de revascularização miocárdica ou de membros inferiores, doença arterial periférica ou da artéria aorta, tratamento para disfunção erétil ou câncer, pacientes com discrasia sanguínea grave, doenças psiquiátricas, incapacidade em responder aos questionários, expectativa de vida < 1 ano ou participação em outro estudo.

As características clínicas e socioeconômicas foram coletadas através de questionários. A qualidade de vida foi avaliada por meio da aplicação do questionário *Medical Outcomes Study 6-Short Form Health Survey* (SF 36),<sup>22</sup> enquanto a disfunção erétil pelo Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-5).<sup>23</sup>

O cálculo do SF-36 foi feito transformando as questões em domínios, sendo que para cada domínio existe um cálculo diferente que varia de zero a cem que corresponde do pior ao melhor estado de saúde.<sup>24</sup> O resultado é chamado de *Raw Scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida. O cálculo de cada domínio é um teste estatístico, não sendo necessária aplicação de outro teste.

Os domínios avaliados pelo SF-36 incluem: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental.<sup>25</sup>

De acordo com o IIEF-5 a DE é classificada em cinco níveis validados de severidade, sendo: sem DE (22 a 25 pontos), leve (17 a 21 pontos), leve/moderada (12 a 16 pontos), moderada (8 a 11 pontos) e severa (5 a 7 pontos).<sup>26</sup>

Foi realizada avaliação visual das angiografias coronarianas e consideradas DAC angiográfica estenoses maiores ou iguais a 30%.

Para a análise de dados utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), sendo que inicialmente realizou-se uma análise exploratória de dados com o objetivo de comparar as medidas descritivas das características dos pacientes e dos domínios de QV para cada tipo de DE, visando entender e observar tendências no banco de dados.

Em seguida, as tendências foram testadas quanto à significância, fazendo-se antes o teste de normalidade. Foi aplicado o teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a normalidade dos dados, obtendo-se que os valores da QV não são normalmente distribuídos ( $p$ -valor < 0,05).

Neste sentido, o teste não paramétrico Kruskal-Wallis foi usado para testar se existem diferenças significativas em cada domínio de qualidade de vida quando se comparam os diferentes tipos de DE nos pacientes (população total do estudo, pacientes com e sem DAC angiográfica).

Para verificar a relação entre as variáveis clínicas e a qualidade de vida, usando os domínios de qualidade de vida, um fator chamado de qualidade de vida foi gerado pela análise fatorial, sendo este a representação conjunta de todos os domínios. Em seguida, usando o Modelo de Regressão Linear Múltipla, cada variável clínica foi testada quanto à relação significativa com o fator qualidade de vida, sendo então possível entender quais variáveis possuem influência relevante no comportamento do fator qualidade de vida nos pacientes. Com este modelo foi possível verificar se as variáveis clínicas e se o DE (IIEF-5) influenciaram na qualidade de vida dos pacientes. Através do método *Stepwise*, cada variável foi sendo testada e incluída caso contribuísse para explicar o comportamento da variável dependente, caso contrário seria excluída, chegando então ao modelo final. Para todos os testes, o nível de 5% de significância foi considerado.

Foi utilizada a correlação de *Spearman* entre as variáveis clínicas e sociodemográficas e os valores obtidos pelo questionário IIEF-5, nos grupos de pacientes com e sem DAC.

Quando houve distribuição normal, as variáveis numéricas foram apresentadas como média e desvio padrão e quando não, como mediana e percentil 25 e 75. As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e percentuais.

## Resultados

Foram recrutados trezentos e quatro pacientes, sendo a idade média  $57,0 \pm 9,9$  anos. A prevalência de DE foi de 76,3%, sendo 37,4% de DE leve, 31,3% de DE leve/moderada, 15,2% de DE moderada e 16,1% de DE grave.

A prevalência da DAC angiográfica foi de 74%, sendo que em pacientes com tal achado a prevalência de DE foi de 77,3%, sendo 37,1% de DE leve; 31% de DE leve/moderada; 15,1% de DE moderada e 15,9% de DE grave.

Dentre as características clínicas e sociodemográficas foi observado: religião evangélica (21%), atéia (2%), renda menor que 1 salário mínimo (SM) (11,8%), renda de 1 a 3 SM (63,1%), renda maior que 3 SM (24,9%), analfabeto (3,3%), ensino superior (7,2%), solteiro (7,2%) e viúvo (2,3%). Outras características clínicas e sócio demográficas são demonstradas na tabela 1.

A avaliação da qualidade de vida nos 304 pacientes revelou que a Capacidade Funcional teve mediana de 70 (41-90), Aspectos Físicos 25 (0-100), Dor 72 (51-100), Estado Geral de Saúde 71(57-82), Vitalidade 65 (50- 80), Aspectos Sociais 81 (62-100), Aspectos Emocionais 100 (33-100) e Saúde Mental 72 (60-84).

A tabela 2 demonstra a análise comparativa dos 8 domínios de QV de acordo com ausência ou presença de DE e seus vários tipos.

Na tabela 3 e 4 são apresentadas análises comparativa da qualidade de vida de acordo com o grau de DE em pacientes com e sem DAC angiográfica respectivamente.

Nas correlações entre os valores do IIEF-5 e as demais variáveis nos grupos com DAC e sem DAC, foi observado que no grupo com DAC, a idade mais avançada ( $r = -0,242$ ), baixos níveis de escolaridade ( $r = 0,230$ ), história de câncer ( $r = 0,165$ ) e depressão ( $r = 0,133$ ) se relacionaram a baixos valores do IIEF-5. Já no grupo sem DAC, a idade mais avançada ( $r = -0,227$ ), indivíduos com menor IMC ( $r = 0,251$ ), maior consumo de álcool ( $r = 0,259$ ), hipertensos ( $r = 0,324$ ) e diabéticos ( $r = 0,271$ ) se correlacionaram aos baixos valores do IIEF-5.

Na análise das características que tiveram impacto na QV, após a regressão multivariada em pacientes

**Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas da população estudada**

Características	População total (n = 304)
Ensino fundamental/médio, n (%)	272 (89,5)
Casado/união estável, n (%)	258 (84,8)
HAS, n (%)	246 (80,9)
Religião Católica, n (%)	222 (73)
DM, n (%)	97 (31,9)
Etilismo, n (%)	96 (31,6)
Tabagismo, n (%)	63 (20,7)
Insuficiência renal, n (%)	26 (8,6)
Depressão *, n (%)	(7,2)

\* Diagnóstico estabelecido através de ficha clínica com questionamento de antecedente pessoal da doença; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

**Tabela 2 – Qualidade de vida de acordo com a ausência de disfunção erétil ou presença de seus vários tipos**

	Sem DE (74)	DE leve (86)	DE leve/mod (72)	DE moderada (35)	DE grave (37)	p
Cap. Funcional	85 (63-100)	75 (50-95)	60 (32-85)	55 (35-75)	50 (30-70)	< 0,001
Aspectos Físicos	87 (0-100)	40 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-31)	0 (0-12)	< 0,001
Dor	72 (51-100)	66 (51-100)	74 (51-100)	62 (51-100)	51 (31-62)	0,001
EGS	77 (62-87)	72 (57-77)	67 (55-82)	67 (59-75)	52 (37-68)	< 0,001
Vitalidade	75 (60-85)	65 (50-75)	65 (55-75)	60 (43-75)	50 (32-65)	< 0,001
Aspectos Sociais	87 (62-100)	87 (62-100)	87 (68-100)	75 (62-100)	75 (50-93)	0,139
Aspectos Emocionais	100 (58-100)	100 (33-100)	100 (33-100)	100 (0-100)	0 (0-100)	0,001
Saúde Mental	80 (67-89)	72 (60-84)	72 (66-80)	68 (58-80)	56 (50-74)	< 0,001

Mediana e percentis 25 e 75 dos domínios. DE: disfunção erétil; Mod: moderada; EGS: estado geral de saúde. Teste de Kruskal-Wallis.

com DAC, disfunção erétil ( $p < 0,001$ ), indivíduos mais jovens ( $p = 0,01$ ), depressão ( $p = 0,03$ ) e Hipertensão Arterial Sistêmica ( $p = 0,04$ ) influenciaram negativamente a qualidade de vida, sendo a DE o fator que mais influenciou aquele aspecto. Na população de pacientes sem DAC nenhuma variável alcançou significância a ponto de influenciar a QV.

Na população total do estudo, as variáveis idade ( $p = 0,03$ ), depressão ( $p = 0,05$ ), e religião católica ( $p = 0,05$ ) apresentaram piora significativa da QV. A disfunção erétil não influenciou este aspecto ( $p = 0,09$ ).

## Discussão

No nosso estudo a DE foi preditora de pior qualidade de vida nos pacientes com DAC angiográfica, mas não naqueles sem estenoses obstrutivas na angiografia coronariana ou na população total.

A prevalência da DE foi elevada e quando comparada a da população considerada saudável, que segundo Dos Reis<sup>5</sup> é de 31,9%, foi numericamente superior, mas semelhante a de outro estudo que avaliou pacientes com DAC.<sup>21</sup>

**Tabela 3 – Qualidade de vida de acordo com a ausência de disfunção erétil ou presença de seus vários tipos em pacientes com doença arterial coronariana angiográfica (n = 225)**

Características	Sem DE (53)	DE leve (67)	DE leve/mod (56)	DE moderada (21)	DE severa (28)	P
Cap. Funcional	85 (65-100)	80 (50-95)	65 (40-90)	65 (35-77)	50 (30-65)	0,001
Aspectos Físicos	100 (0-100)	25 (0-100)	25 (0-100)	0 (0-75)	0 (0-0)	< 0,001
Dor	72 (50-100)	71 (51-100)	74 (51-100)	62 (50-100)	51 (31-74)	0,014
EGS	77 (67-88)	72 (60-80)	67 (56-82)	67 (40-72)	55 (57-82)	< 0,001
Vitalidade	80 (60-85)	70(55-80)	65 (60-80)	55 (35-75)	55 (35-70)	< 0,001
Aspectos Sociais	87 (62-100)	87 (62-100)	87 (62-100)	87 (56-100)	75 (50-100)	0,168
Aspectos Emocionais	100 (66-100)	100 (33-100)	100 (33-100)	100 (0-100)	0 (0-100)	0,008
Saúde mental	80 (66-92)	76 (64-84)	76 (68-80)	76 (50-84)	60 (52-72)	< 0,001

Mediana e percentis 25 e 75 dos domínios. DE: disfunção erétil; Mod: moderada; EGS: estado geral de saúde. Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 4 – Qualidade de vida de acordo com a ausência de disfunção erétil ou presença de seus vários tipos em pacientes sem doença arterial coronariana angiográfica (n = 79)**

Características	Sem DE (21)	DE leve (19)	DE leve/mod (16)	DE moderada (14)	DE severa (9)	p
Cap. Funcional	95 (52-100)	65 (25-90)	40 (17-72)	50 (32-72)	50 (15-81)	< 0,001
Aspectos Físicos	50 (0-100)	50 (0-100)	0 (0-0)	0 (0-12)	0 (0-100)	0,013
Dor	100 (56-100)	62 (41-100)	74 (54-84)	74 (51-92)	46 (31-61)	0,002
EGS	72 (57-82)	62 (45-72)	69 (55-80)	66 (61-75)	46 (30-60)	0,001
Vitalidade	70 (55-82)	65 (30-75)	65 (50-70)	60 (55-70)	50 (23-56)	0,001
Aspectos Sociais	75 (56-100)	87 (37-100)	87 (75-100)	75 (62-81)	68 (46-81)	0,448
Aspectos Emocionais	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (41-100)	100 (50-100)	0 (0-100)	0,076
Saúde mental	80 (60-88)	64 (52-80)	70 (45-75)	68 (60-74)	54 (40-59)	< 0,001

Mediana e percentis 25 e 75 dos domínios. DE: disfunção erétil; Mod: moderada; EGS: estado geral de saúde. Teste de Kruskal-Wallis

Rhoden et al.,<sup>6</sup> com o questionário IIEF-5, estudando 965 homens para investigação ambulatorial de câncer de próstata, identificou uma prevalência total de 53,9% de DE com distribuição mais homogênea entre as categorias de classificação da doença.

Outros estudos, em populações saudáveis e utilizando instrumentos diferentes, encontraram prevalências variando de 15,0 a 46,2%,<sup>19,27,28</sup> sendo a forma mais leve também a mais prevalente.

Nos Estados Unidos, o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), o principal estudo sobre disfunção

erétil já realizado, encontrou uma prevalência de 10% de disfunção completa e de mais de 50% de disfunção de qualquer grau na população geral entre 40-70 anos.<sup>29</sup>

A alta prevalência de DE encontrada em nosso estudo talvez se deva à amostra recrutada, já que se tratavam de pacientes admitidos no setor de hemodinâmica dos hospitais, para investigação invasiva de DAC. É sabido que pacientes com doença coronariana têm, potencialmente, maior chance de desenvolver ou de já ter DE e que, a depender do grau de comprometimento coronariano, esta probabilidade

pode ser ainda maior. De forma oposta a literatura, em nosso estudo tivemos um predomínio das formas mais leves da disfunção.<sup>21,30</sup>

Enfatizamos que em pacientes com DAC a prevalência é maior que na população geral, o que também foi descrito por Kloner e Mullin<sup>31</sup> que identificaram neste grupo 75% e 67% dos pacientes com dificuldade em ter ou manter uma ereção adequada, respectivamente.

Em outro estudo realizado em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco após síndrome coronariana aguda (SCA), a taxa de DE foi de 49%. A forma leve ocorreu em 14%, leve a moderada em 21%, moderada em 14% e severa em 51%.<sup>20</sup> Homens com SCA têm uma carga aterosclerótica teoricamente menor que os pacientes com DAC crônica. Em contraste ao evento agudo, os pacientes com quadro crônico geralmente mostram um severo e difuso envolvimento coronariano, com sintomas de angina a longo prazo. Por conseguinte, poder-se-ia esperar também um comprometimento mais acentuado das artérias hipogástricas/pudendas, levando a um quadro mais severo de DE.<sup>32</sup>

A QV é um bom indicador do estado funcional e do bem-estar de um indivíduo que é submetido a tratamento médico<sup>33</sup> e torna-se importante na avaliação da eficácia deste tratamento e das condições de saúde do paciente.<sup>34</sup>

Estudos têm avaliado a qualidade de vida nos pacientes com DAC e encontrado, em geral, uma influência negativa no seu estado geral de saúde.<sup>18,35</sup>

No estudo realizado por Boini et al.,<sup>13</sup> o impacto do aparecimento da DAC foi comparado com controles sem DAC. Na média de 2 anos e meio após o diagnóstico, os autores concluíram que a maioria dos domínios das esferas física e mental foi afetada, o que não aconteceu no grupo controle.

Resultado semelhante foi encontrado em estudo analisando o efeito da idade, sexo, raça e etnia, na qualidade de vida de pacientes com DAC, com piores resultados nos indivíduos mais jovens, no sexo feminino, negros e hispânicos.<sup>36</sup> Em outro estudo foram avaliados pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) pós-IAM, sendo identificado que aqueles de renda mais baixa, do sexo feminino e com maior número de sintomas, em geral tinham a QV moderadamente mais baixa.<sup>37</sup>

Em pacientes submetidos a angiografia coronariana parece existir uma correlação entre o escore de *Gensin*,<sup>38</sup> o estado emocional do indivíduo e a qualidade de vida. Nos pacientes com DAC mais grave e extensa há mais ansiedade, depressão e piores domínios físicos que naqueles sem DAC.<sup>39</sup>

Nosso estudo revelou que a forma severa de DE foi a que teve os piores resultados de QV, mas como a maior parte da amostra exibiu total desconhecimento da DE e nunca tinha se informado com o médico assistente, provavelmente não admitia sua doença. Acreditamos que isso pode ter contribuído para a falta de uma identificação precoce da disfunção.

Nos pacientes com DAC foi constatado que, com exceção do domínio Aspectos Sociais, todos os outros apresentaram diferença significativa. A disfunção severa foi a que apresentou os piores resultados em comparação aos outros graus de DE e em relação àqueles sem DE. A disfunção moderada apresentou resultado significativo apenas nos componentes Capacidade Funcional, Aspectos físicos e Vitalidade em relação aos participantes sem DE. Estas formas mais severas de DE, portanto, interferiram tanto no componente físico quanto mental de QV. As formas mais brandas não mostraram a mesma associação.

A DE e seus graus mais severos também podem ter influência na qualidade de vida das pessoas. Estudo que avaliou 2476 homens sem comorbidades aparentes, relacionou os diferentes graus de DE (diagnosticado pelo IIEF) com os domínios de QV (SF-36) e observou uma correlação descendente e significativa entre estes valores, com predomínio para os componentes de dimensão física em relação à mental, sendo os domínios Vitalidade e Estado Geral de Saúde os que apresentaram os resultados mais expressivos.<sup>10</sup>

Portanto a DE tem impacto negativo na qualidade de vida e as formas mais graves parecem estarem associadas com maior intensidade de impacto negativo. Nosso estudo demonstrou o impacto negativo da DE na qualidade de vida de pacientes com doença arterial coronariana.

As limitações do estudo foram: não ter capacidade de determinar causa-efeito, não avaliação das medicações em uso (embora beta bloqueadores mais modernos não tem sido associados com DE), o local de recrutamento se deu em um ambiente estressante o que pode ter gerado estresse psicológico e influenciado na resposta dos pacientes.

## Conclusões

Nesse estudo a presença da DE foi associada a piora da QV em pacientes com DAC. Observou-se, ainda, que nos subgrupos de pacientes com e sem DAC angiográfica a DE também esteve associada a piora da QV e quanto mais grave a disfunção pior a QV.

A prevalência de DE foi alta e os perfis clínico, social e econômico revelaram que essa população de baixa renda e de baixa escolaridade é de alto risco para doenças cardiovasculares.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tabosa A, Oliveira DC. Obtenção de dados: Tabosa A, Oliveira DC, Stangler VH, Gadelha MI, Nunes V, Araújo H, Oliveira DAGC. Análise e interpretação dos dados: Tabosa A, Oliveira DC. Análise estatística: Tabosa A, Oliveira DC. Redação do manuscrito: Tabosa A, Oliveira DC, Oliveira DAGC, Tenório E. Revisão

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira DC, Tenório E.

### 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 da dissertação de mestrado de André Tabosa pela Universidade Federal de Pernambuco.

### Referências

- Kriston L, Günzler C, Agyemang A, Bengel J, Berner MM. Effect of sexual function on Health-Related of Quality of Life mediated by Depressive Symptoms in Cardiac Rehabilitation, Finding of the SPARK Project in 493 patients. *J Sex Med.* 2010;7(6):2044-55.
- Lemogne C, Ledru F, Borniebale M, Consoli SM. Erectile dysfunction and depressive mood in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2010;138(3):277-80.
- Mulat B, Arbel Y, Mashav N, Saar N, Steinvil A, Heruti R, et al. Depressive symptoms and erectile dysfunction in men with coronary artery disease. *Urology.* 2010;75(1):104-7.
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HÁ, Derby CA, Kleinman KP, Mckinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 2000;163(2):460-3.
- Dos Reis M, Abdo C. Prevalence of Erectile Dysfunction as Defined by the International Index of Erectile Function (IIEF) and Self-Reported Erectile Dysfunction in a Sample of Brazilian Men Who Consider Themselves Healthy. *J Sex Marital Ther.* 2010;36(1):87-100.
- Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of simplified International Index of Erectile Function (IIEF) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002;14(4):245-50.
- Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010;64(7):848-57.
- Araújo AB, Hall AS, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham Risk Score? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(4):350-6.
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. *Diabetes Care* 2005;28(11):2637-43.
- Sánchez-Cruz JJ, Cabrera-Léon A, Martín-Morales A, Fernández A, Burgos R, Rejas J. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2003;44(2):245-53.
- Sasayama S, Ishii N, Ishikura F, Kamijima G, Ogawa S, Kanmatsuse K, et al. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ J.* 2003;67(8):656-9.
- Giuliano F, Peña BM, Mishra A, Smith MD. Efficacy results and quality-of-life measures in men receiving sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction. *Qual Life Res.* 2001;10(4):359-69.
- Boini S, Briançon S, Guillemin F, Galan P, Hercberg S. Occurrence of coronary artery disease has an adverse impact on health-related quality of life: a longitudinal controlled study. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):215-22.
- Akyildiz ZI, Ergene O. Frequency of angina and quality of life in outpatients with stable coronary artery disease in Turkey: insights from the PULSE study. *Acta Cardiol.* 2014;69(3):253-9.
- Rumsfeld JS, Whinney S, McCarthy M Jr, Shroyer ALW, VillaNueva CB, O'Brien M, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 1999;281(14):1298-303.
- Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation.* 2002;103(1):43-9.
- Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology.* 2002;59(6):803-10.
- Veenstra M, Pettersen KI, Arnfinn R, Stavem K. Association of changes in health-related quality of life in coronary heart disease with coronary procedures and sociodemographic characteristics. *Health Qual Life Outcomes.* 2004 Oct 4;2:56.
- Moreira ED, Lisboa Lôbo CFL, Villa M, Nicolosi A, Glasser DB. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. *Int J Impot Res.* 2002; 14(Suppl 2):S3-S9.
- Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003;44(3):360-4.
- Shanker ASR, Phanikrishna B, Reddy CBV. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease and its severity. *Indian Heart J.* 2013;65(2):180-6.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992;30(6):473-83.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index

- of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-26.
24. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 Summary Health Measures: a response. *Qual Life Res.* 2001;10(5):405-13.
  25. Ware JE Jr., Kosinski M, Keller SD. SF 36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: Health Institute, New England Medical Center;1994.
  26. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Quirk F, Maytom MC, Mishra A, et al. Some developments on the International Index of Erectile Function (IIEF). *Drug Info J.* 1999;33(1):179-90.
  27. Nicolosi A, Moreira ED Jr., Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology.* 2003;61(1):201-6.
  28. Moreira, ED, Abdo CHN, Torres EB, Lobo CFL, Fittipaldi JAS. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology.* 2001;58(4):583-8.
  29. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61.
  30. Shabsigh, R, Kaufman J, Magee M, Kreanga D, Russell D, Budhwani M. Lack of awareness of erectile dysfunction in many men with risk factors for erectile dysfunction. *BMC Urol.* Nov 5,10:18.
  31. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol.* 2003;170(2Pt 2):S46-S50.
  32. Montorsi P, Ravagnani PM, Vlachopoulos C. Clinical significance of erectile dysfunction developing after acute coronary event: exception to the rule or confirmation of the artery size hypothesis? *Asian J Androl.* 2015;17(1):21-5.
  33. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the medical outcomes study. *JAMA.* 1989;262(7):907-13.
  34. Wagner G, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res.* 2000;12(Suppl 4):S144-S146.
  35. Baine KR, Norris CM, Gupta M, Southern D, Galbraith D, Knudtson ML, et al. Altered health status and quality of life in South Asians with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2011;162(3):501-6.
  36. Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, Sullivan PW, Zhan L, Labarthe DR. Patient-reported health status in coronary disease in the United States: age, sex, racial and ethnic differences. *Circulation.* 2008;118(5):491-7.
  37. Kim MH, Kim JS, Hwang SY. Health-related quality of life in symptomatic postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *Asian Nurs Res.* 2015;9(1):47-52.
  38. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):606.
  39. Ekici B, Ercan EA, Cehreli S, Töre HF. The effect of emotional status and health-related quality of life on the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2014;72(7):617-23.

## ARTIGO ORIGINAL

**Avaliação da Função Endotelial em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana****Evaluation of Endothelial Function in Pre-Menopausal Women With Coronary Arterial Disease**

Wilma Karlla dos Santos Farias, Tania Pavão Oliveira Rocha, Jorgileia Braga de Melo, Erika Joseth Nogueira da Cruz Fonseca, Darci Ramos Fernandes, Leticia Prince Pontes, Maria Valneide Gomes Andrade, José Albuquerque de Figueiredo Neto

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), MA – Brasil

**Resumo**

**Fundamentos:** O endotélio desempenha importante função reguladora vascular. Sua disfunção é um marcador precoce de risco cardiovascular. Entretanto, existem poucos estudos em nosso meio que avaliem a função endotelial em mulheres climatéricas.

**Objetivo:** Avaliar a função endotelial em mulheres climatéricas na presença ou ausência de doença arterial coronariana utilizando-se um método biofísico (espessura médio-intimal das carótidas) e um método bioquímico (níveis séricos de PCR-US).

**Métodos:** Estudo transversal que avaliou o espessamento médio-intimal da artéria carótida e níveis séricos de PCR-US de 31 mulheres climatéricas submetidas a cineangiografias, no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, no período de março de 2012 a julho de 2013. Os dados foram submetidos à análise estatística. Considerou-se um nível de significância de 5%.

**Resultados:** A amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com presença de doença arterial coronariana (DAC): grupo com DAC (n = 13) e grupo sem DAC (n = 18). As médias de idades para os grupos foram  $57,92 \pm 5,17$  e  $51,72 \pm 4,63$  anos, respectivamente ( $p = 0,001$ ). A EMI esteve alterada em 29,03% na população geral. A espessura médio-intimal foi de  $1,55 \pm 0,78$  mm no grupo geral,  $1,92 \pm 0,94$  mm no grupo com DAC e  $1,18 \pm 0,71$  mm no grupo sem DAC ( $p = 0,001$ ). As pacientes com DAC apresentaram predomínio de alteração da EMI quando comparadas aquelas sem DAC: 36,46% vs. 22,22%, respectivamente. Observou-se uma sensibilidade de 38%, especificidade de 77%, com um valor preditivo positivo de 0,55 e valor preditivo negativo de 0,63 com razão de verossimilhança para teste positivo (*likelihood ratio*) de 1,73. As pacientes com EMI alterado apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística. As pacientes com DAC apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística.

**Conclusão:** Na população estudada, a avaliação da função endotelial pelo método da EMI apresentou maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC quando comparada a mensuração dos níveis de PCR-US em mulheres climatéricas. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):227-234)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Endotélio / disfunção, Mulheres, Pré-Menopausa, Aterosclerose, Cineangiografia.

**Abstract**

**Background:** The endothelium plays an important vascular regulatory function. Its dysfunction is an early marker of cardiovascular risk. However, there are few studies in our community that assess endothelial function in pre-menopausal women.

**Objective:** To assess endothelial function in pre-menopausal women in the presence or absence of coronary artery disease, using a biophysical method (carotid intima media thickness) and a biochemical method (serum levels of hsCRP).

**Methods:** Cross-sectional study that evaluated carotid intima-media thickness and serum levels of hsCRP of 31 pre-menopausal women undergoing coronary angiography at the Hemodynamics Service of Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão from March 2012 to July 2013. The data were sent to statistical analysis and a statistical significance level of 5% was considered.

**Results:** The sample was divided into two groups according to the presence of coronary artery disease (CAD): CAD group (n = 13) and group without CAD (n = 18). The average ages for the groups were  $57.92 \pm 5.17$  and  $51.72 \pm 4.63$  years, respectively ( $p = 0.001$ ). CIMT was abnormal in 29.03% in the general population. Carotid intima-media thickness was  $1.55 \pm 0.78$  mm in the general group,  $1.92 \pm 0.94$  mm in the CAD group and  $1.18 \pm 0.71$  mm in the group without CAD ( $p = 0.001$ ). CAD patients had predominance of abnormal CIMT compared those without CAD: 36.46% vs. 22.22%, respectively. There was a sensitivity of 38%, specificity of 77% with a positive predictive value of 0.55 and a negative predictive value of 0.63 with likelihood ratio of 1.73. Patients with abnormal CIMT presented higher levels of hsCRP, but without statistical significance. CAD patients had higher levels of hsCRP, but without statistical significance.

**Conclusion:** In the population studied, assessment of endothelial function using the CIMT method showed higher sensitivity and specificity for the diagnosis of CAD compared to the measurement of hsCRP levels in menopausal women. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):227-234)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Endothelium/dysfunction; Women; Premenopause; Atherosclerosis; Cineangiography.

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

**Correspondência:** Tania Pavão Oliveira Rocha

Estrada da pimenta, nº 100, Condomínio Costa do Sauípe, Casa 04. Alto do Calhau. CEP: 65071-760. São Luís, MA – Brasil

E-mail: [tpavaorochoa@gmail.com](mailto:tpavaorochoa@gmail.com)

DOI: 10.5935/2359-4802.20170043

Artigo recebido em 11/12/2016; revisado em 20/02/2017; aceito em 06/03/2017.

## Introdução

as doenças cardiovasculares (DCV) figuram como a maior causa de mortalidade geral em mulheres, sendo responsáveis por 34% do total de óbitos em 2011. No Brasil, é a primeira causa mortis em mulheres a partir de 60 anos, representando 39% das mortes nesta faixa etária em 2011.<sup>1</sup>

A incidência de DCV aumenta de maneira importante nas mulheres após o climatério. As mudanças hormonais que ocorrem neste período e as suas repercussões vasculares e sanguíneas são reconhecidas como participantes do processo de início e progressão das DCV e, portanto, se relacionam com esse aumento no risco de adoecimento.<sup>2</sup>

O endotélio é o grande regulador da homeostase vascular, pois não só efetua a sua função de barreira, mas também tem papel crucial no controle parácrino da musculatura lisa vascular e na resposta a estímulos circulantes, na coagulação, na adesão leucocitária e na proliferação vascular.<sup>3,4</sup> Sendo um dos principais reguladores da biologia vascular, sua disfunção desempenha papel central na fisiopatologia do desenvolvimento de aterosclerose.<sup>5,6</sup>

A disfunção endotelial é tida como a incapacidade do endotélio de reagir adequadamente aos estímulos, especialmente no que diz respeito à sua função sobre o tônus vascular. Tal disfunção representa um dos marcadores mais precoces para o risco de desenvolvimento de DCV,<sup>7,8</sup> possivelmente contribuindo para o aumento da morbidade cardiovascular no climatério.

O estudo da função endotelial é feito principalmente através de métodos não invasivos, biofísicos e bioquímicos. Entre os métodos biofísicos, a medida ultrassonográfica da espessura médio-intimal da carótida (EMI) mostra-se como forte preditora de eventos cardiovasculares futuros,<sup>9,10</sup> servindo para acompanhar o progresso ou regresso de lesões ateroscleróticas,<sup>11</sup> além de ser útil na identificação de doenças vasculares subclínicas<sup>12</sup> e excelente fator a adicionar na avaliação de risco cardiovascular.

Entre os marcadores bioquímicos, marcadores de ativação plaquetária e inflamação, especialmente a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), também se mostraram úteis na avaliação da função endotelial.<sup>13</sup> A PCR-US é uma proteína da fase aguda sintetizada pelo fígado em uma resposta sistêmica a um quadro inflamatório. Alguns estudos demonstraram tratar-se de um útil marcador para avaliar a presença de

processos inflamatórios vasculares, tendo relação com o desenvolvimento de eventos adversos vasculares e DCV.<sup>14,15</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar a função endotelial em mulheres climatéricas na presença ou ausência de doença arterial coronariana, utilizando as medidas de EMI e níveis de PCR-US.

## Métodos

estudo transversal e analítico que avaliou 31 mulheres climatéricas, com idade entre 40 e 65 anos, submetidas a cineangiocoronariografia, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), no período entre março de 2012 e julho de 2013, e que aceitaram participar da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

No período do estudo, foram realizados 2.046 procedimentos de cineangiocoronariografia, sendo 815 em mulheres. Destas, 447 estavam no climatério, sendo que 368 não atenderam aos critérios de inclusão. Das 79 mulheres aptas a participar da pesquisa, 48 abandonaram o protocolo da pesquisa por motivos diversos, não sendo consideradas na amostra, que foi definida em 31 participantes que concluíram todas as avaliações.

Não se incluiu na amostra as pacientes gestantes, em uso de estatinas, as já submetidas à angioplastia coronariana ou com stents coronarianos, ou com história de infarto agudo do miocárdio prévio. Com base no resultado da cineangiocoronariografia, foram identificadas as pacientes portadoras de doença arterial coronariana (DAC), sendo a amostra então dividida em dois grupos: grupo I, com DAC (n = 13); grupo II, sem DAC (n = 18).

Para caracterização sociodemográfica, coletamos dados sobre idade, cor de pele autodeclarada, escolaridade e renda familiar. Todos os dados coletados das pacientes foram registrados em fichas-protocolo padronizadas para este estudo.

Para mensuração da espessura médio-intimal das carótidas comuns (EMI), utilizou-se o método inicialmente descrito por Pignoli et al.,<sup>16</sup> Com a paciente em posição supina, expôs-se o pescoço com inclinação e rotação oposta ao lado examinado para melhorar a visualização dos vasos. Posicionando-se o transdutor, a parede carotídea é então visualizada, e a espessura medida através da distância entre duas linhas ecogênicas bem definidas separadas por discreta faixa anecóica.<sup>16</sup> Consideraram-se anormais os valores maiores que 0,9 mm.<sup>17</sup>

As medidas de EMI foram feitas por ultrassonografista capacitado, cego em relação aos resultados das angiografias coronárias, que utilizou aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler pulsado, mapeamento com fluxo de cores e transdutor linear operando a 7,5 MHz (Philips Ultrasound®, modelo HD7, software Revision 2.0.1, Bothell - EUA).

As dosagens de PCR-US foram realizadas no laboratório do HU-UFMA, sendo as amostras coletadas após as pacientes passarem por jejum de 12 horas.

Os valores de corte para normalidade da PCR-US foram: baixo risco cardiovascular ( $< 1$  mg/L), risco moderado ( $1$  a  $3$  mg/L) e alto risco ( $> 3$  mg/L).<sup>18</sup>

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Data Analysis and Statistical Software (STATA®) versão 12.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos). As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagem e as numéricas por meio de média  $\pm$  desvio padrão. Para investigar a associação de dados categóricos, foram utilizados o teste exato de Fisher e o qui-quadrado. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney ou o teste t não-pareado para amostras independentes foi utilizado para identificar diferenças estatísticas entre os grupos. Todas as análises consideraram um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Este artigo integra um grupo de projetos de um estudo transversal mais amplo denominado "Disfunção endotelial e avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas", aprovado pelo comitê de ética institucional, sob parecer nº 182/11, seguindo a Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS).

### Resultados

nesse estudo, 31 mulheres climatéricas satisfizeram os critérios de inclusão e participaram de todas as suas etapas. A média da idade de todo o grupo foi  $54,32 \pm 5,70$  anos, sendo a média da idade dos grupos com e sem DAC de  $57,92 \pm 5,17$  e  $51,72 \pm 4,63$  anos, respectivamente, com significância estatística ( $p = 0,001$ ).

Houve predomínio de mulheres pardas (70,97%), com renda familiar mensal menor que dois salários mínimos (58,06%) e escolaridade de mais de 8 anos (51,61%) (Tabela 1).

A EMI esteve alterada em 29,03% na população geral. A espessura médio-intimal foi de  $1,55 \pm 0,78$  mm no grupo geral,  $1,92 \pm 0,94$  mm no grupo com DAC e  $1,18 \pm 0,71$  mm no grupo sem DAC ( $p = 0,001$ ) (Tabela 2). As pacientes com DAC apresentaram predomínio de alteração da EMI quando comparadas com aquelas sem DAC: 36,46% vs. 22,22%, respectivamente (Tabela 1).

As pacientes com EMI alterado apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística (Tabela 3).

As pacientes com DAC apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística (Tabela 3).

### Discussão

a doença aterosclerótica é a maior causa de morbidade e mortalidade em comunidades ocidentais.<sup>19</sup> A sua incidência nas mulheres vem aumentando juntamente com as mudanças no estilo de vida.<sup>20</sup>

Outra peculiaridade relacionada ao acometimento de sexo feminino pela DAC é que o início da doença é tipicamente tardio, principalmente após o climatério. Tal característica exige meios diagnósticos confiáveis que possam indicar disfunção precoce e fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Um estudo realizado na Europa em 2008 por Allender et al,<sup>21</sup> demonstrou que a doença coronariana foi responsável por 23% das mortes em mulheres. Diversos estudos já demonstraram o aumento da incidência de DAC com o aumento da idade e climatério. Tremollieres et al,<sup>22</sup> encontrou uma prevalência 36% maior de DAC em mulheres na pós-menopausa.

O endotélio tem na sua disfunção uma enorme importância na fisiopatologia do processo aterosclerótico.<sup>23</sup> Os principais métodos disponíveis atualmente para avaliação da função endotelial consistem na medição da resposta endotelial a estímulos físicos ou farmacológicos.

Marcadores de ativação plaquetária e inflamação, especialmente a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), também se mostraram úteis na avaliação da saúde do endotélio.<sup>24</sup>

A EMI tem-se demonstrado como uma técnica útil e de baixo custo efetivo na detecção precoce de aterosclerose e como preditora de risco de eventos cardiovasculares.<sup>25</sup>

Kablak-Ziembicka et al,<sup>26</sup> em estudo que envolveu 558 pacientes de ambos os sexos, dentre esses 120 mulheres, com média de idade de  $58,8 \pm 9,2$  anos, demonstraram que

Tabela 1 – Características sociodemográficas e de saúde de mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Variáveis	Geral	DAC				p-valor	
		Presente		Ausente			
		N	%	n	%	N	%
<b>Escolaridade</b>							
≤ 8 anos	15	48,39	6	46,15	9	50,00	0,833 <sup>B</sup>
> 8 anos	16	51,61	7	53,85	9	50,00	
<b>Cor da pele</b>							
Branca	6	19,35	3	23,08	3	16,67	0,443 <sup>A</sup>
Negra	3	9,68	0	-	3	9,68	
Parda	22	70,97	10	76,92	12	66,67	
<b>Renda familiar</b>							
< 1 salário mínimo	6	19,35	4	30,77	2	11,11	0,157 <sup>A</sup>
Entre 1 e 2 salários mínimo	12	38,71	6	46,15	6	33,33	
> 2 salários mínimos	13	41,94	3	23,08	10	55,56	
<b>Hipertensão</b>							
Ausente	10	32,26	4	30,77	6	33,33	0,880 <sup>A</sup>
Presente	21	67,74	9	69,23	12	66,67	
<b>Diabetes mellitus</b>							
Ausente	27	87,10	10	76,92	17	94,44	0,151 <sup>A</sup>
Presente	4	12,90	3	23,08	1	5,56	
<b>Colesterol alto</b>							
Ausente	22	70,97	11	84,63	11	61,11	0,155 <sup>A</sup>
Presente	9	29,03	2	15,38	7	38,89	
<b>DCV</b>							
Ausente	24	77,42	10	76,92	14	77,78	0,955 <sup>A</sup>
Presente	7	22,58	3	23,08	4	22,22	
<b>Etilismo</b>							
Ausente	27	87,10	12	92,31	15	83,33	0,621 <sup>A</sup>
Presente	4	12,90	1	7,69	3	16,67	
<b>Tabagismo atual</b>							
Não	30	96,77	12	92,31	18	100	0,232 <sup>A</sup>
Sim	1	3,23	1	7,69	0	0	

Continua

## Continuação

<b>Tabagismo anterior</b>							0,331 <sup>A</sup>
Não	22	75,86	8	66,67	14	82,35	
Sim	7	24,14	4	33,33	3	17,65	
<b>Atividade física</b>							0,641 <sup>A</sup>
<b>Ausente</b>	20	64,52	9	69,23	11	61,11	
<b>Presente</b>	11	35,48	4	30,77	7	38,89	
<b>Menopausa</b>							0,260 <sup>A</sup>
Ausente	8	25,81	2	15,38	6	33,33	
Presente	23	74,19	11	84,62	12	66,67	
<b>Reposição hormonal</b>							0,268 <sup>A</sup>
Não	26	89,66	11	100	15	83,33	
Sim	3	10,34	-	-	3	16,67	
<b>EMI</b>							0,433 <sup>A</sup>
Normal	22	70,97	8	61,54	14	77,78	
Alterado	9	29,03	5	36,46	4	22,22	
Idade (média ± desvio padrão)		54,32 ± 5,70		57,92 ± 5,17		51,72 ± 4,63	0,001 <sup>#</sup>
PAS (mediana; Q3 – Q1)		135 (170 – 120)		135 (180 – 125)		135 (160 – 120)	0,400 <sup>*</sup>
PAD (média ± desvio padrão)		84,74 ± 11,27		84,23 ± 11,87		85,11 ± 11,15	0,834 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Teste t; <sup>\*</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>A</sup> Teste exato de Fisher; <sup>B</sup> Teste do qui-quadrado; Q3- Q1- quartil 3 e quartil 1.

Tabela 2 – Relação da EMI com DAC em mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Característica	Geral	DAC		p-valor
		Presente	Ausente	
		Média ± DP	Média ± DP	
EMI	1,55 ± 0,78	1,92 ± 0,94	1,18 ± 0,71	0,001 <sup>#</sup>

HUUFMA: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão; EMI: espessura médio-intimal; DAC: doença arterial coronariana; <sup>#</sup> Teste t.

há uma relação de maior alteração da EMI da carótida em pacientes com comprovação angiográfica de DAC do que em pacientes que possuíam artérias coronárias normais.

Trindade et al.,<sup>27</sup> em estudo realizado na Universidade Estadual do Rio de Janeiro com 116 mulheres hipertensas com idade entre 40 e 65 anos, mostraram PCR-US correlacionada

à EMI. Diversos estudos têm sugerido uma correlação entre os níveis de PCR-US e EMI.<sup>28-31</sup> Da mesma forma, resultados da pesquisa desenvolvida por Blackburn et al.,<sup>28</sup> com 1051 indivíduos com dislipidemia, mostraram correlação entre PCR-US e EMI. Os estudos de Wang et al.,<sup>29</sup> e Sitzer et al.,<sup>30</sup> também apontaram correlações entre essas variáveis.

Tabela 3 – Relação da PCR-US com EMI e DAC em mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Variáveis	PCR-US	
	mg/L	p-valor
EMI		0,1282 <sup>#</sup>
Normal	3,22 ± 3,76	
Alterado	4,66 ± 4,35	
DAC		0,836 <sup>#</sup>
Ausente	3,80 ± 3,10	
Presente	4,00 ± 4,40	

HUUFMA: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; EMI: espessura médio-intimal; DAC: doença arterial coronariana; <sup>#</sup> Teste t.

Kawamoto et al.,<sup>31</sup> em um estudo com 440 pacientes de ambos os sexos, dentre esses 201 mulheres com idade de 75 ± 10 anos observaram que os níveis de PCR-US foram associados com EMI de carótidas aumentado.

Parildar et al.,<sup>32</sup> encontraram uma correlação positiva e significativa entre EMI e PCR-US em estudo que envolveu 110 pacientes pré-diabéticos e 76 saudáveis com média de idade 51,1 ± 9,9 anos, com percentual de pacientes do sexo feminino de 68,1%.

Além disso, Amer et al.,<sup>33</sup> em estudo caso-controle envolvendo idosos hipertensos, observaram que EMI da carótida teve correlação positiva e significativa com os níveis de PCR-US.

Por outro lado, a relação entre EMI e os níveis de PCR-US não foram significantes em alguns estudos. Folsom et al.,<sup>34</sup> ao examinarem a associação de PCR-US com marcadores de doença aterosclerótica em estudo realizado na Universidade de Minnesota, EUA, em 2001, envolvendo 875 homens e 948 mulheres, concluíram não haver correlação significativa entre essas variáveis.

Da mesma forma, os resultados do estudo de Hak et al.,<sup>35</sup> realizado em 186 mulheres saudáveis de média idade, selecionadas da população geral, indicaram que a PCR-US não está associada a EMI com significância.

Cao et al.,<sup>36</sup> realizaram uma coorte de 5.417 participantes para avaliar a correlação entre PCR-US e EMI em idosos de alto risco de AVC. Eles concluíram que níveis elevados de PCR-US representam um fator de risco independente para AVC, não se correlacionando com a gravidade da placa aterosclerótica medida pela EMI.

A literatura considera bem estabelecida a relação entre níveis mais elevados de PCR-US com o risco de eventos cardiovasculares na população em geral. Em meta-análise de 160.309 pacientes, publicada em 2009 pelo grupo Emerging Risk Factors Collaboration, os níveis de PCR-US associaram-se linearmente com a presença de vários fatores de risco cardiovascular e marcadores inflamatórios, e apresentaram forte associação com o risco de doenças vasculares isquêmicas.<sup>14</sup>

No presente estudo, apesar dos níveis séricos de PCR-US se apresentarem mais elevados entre as mulheres com DAC, não se encontrou relação entre essas variáveis. Deve-se levar em conta que em ambos os grupos as pacientes já apresentavam fatores de risco cardiovascular, podendo ter levado à convergência dos valores de PCR-US.

Diversos estudos mostraram os níveis basais de PCR-US como preditores independentes para doença arterial coronariana.<sup>15,37-39</sup> Um estudo caso-controle prospectivo realizado por Boekholdt et al.,<sup>37</sup> com 25.663 homens e mulheres entre 45 e 79 anos que faziam parte do estudo EPIC-Norfolk, observou que os níveis de PCR-US estavam entre os maiores preditores de incidência de doença arterial coronariana e mortalidade.

Em outro estudo caso-controle prospectivo realizado por Ridker et al.,<sup>39</sup> avaliou-se por 3 anos os níveis de marcadores inflamatórios de 28.263 mulheres na pós-menopausa, aparentemente saudáveis, observando-se também a ocorrência de eventos cardiovasculares no período estudado. Os níveis de PCR-US demonstraram-se os preditores independentes mais importantes de risco de eventos cardiovasculares neste grupo.<sup>15</sup>

As discordâncias citadas entre a literatura médica disponível e parte dos nossos resultados podem ser explicadas pela amostra de tamanho limitado, resultado das perdas durante o estudo, além de nossa amostra ser composta apenas por pacientes com indicação clínica para realização de cineangiocoronariografia, possuindo características diferentes da população geral de mulheres climatéricas.

### Implicações clínicas

Este estudo vem preencher uma lacuna de poucos estudos nacionais avaliando a função endotelial em pacientes climatéricas.

### Limitação do estudo

Este estudo teve como limitação amostra não probabilística com um número relativamente pequeno de indivíduos, tornando necessários estudos com maior tamanho amostral.

### Conclusão

Na população estudada, a avaliação da função endotelial pelo método da EMI apresentou maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC, quando comparada à mensuração dos níveis de PCR-US em mulheres climatéricas.

### Referências

1. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos. Brasília; 2012. (online) [Citado em 2016 out 10]. Disponível em: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2012/matriz.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2012/matriz.htm) – 2012.
2. De Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes PdO, Saciloto B. Prevalence of overweight and obesity among climacteric women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):479-84.
3. Caramori PRA, Zago AJ. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(2):163-82.
4. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;106(6):640-2.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III-27-III-32.
6. Gimbrone Jr MA, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):9-15.
7. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108(17):2054-9.
8. Garcia MM, Lima PR, Correia LC. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(3):857-65.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grabee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
11. De Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Mewese MC, Akdim F, Boots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(5):280-8.
12. Stein JH, Korcarz CF, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
13. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanque A, Wilhelmi M, Schillers H, Kliche K, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension.* 2011;57(2):231-7.
14. Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
16. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Farias WKS, Figueiredo Neto JA. Obtenção de dados: Farias WKS, Melo JB, Fonseca EJNC, Pontes LP, Andrade MVG. Análise e interpretação dos dados: Farias WKS, Rocha TPO, Fonseca EJNC, Fernandes DR. Análise estatística: Fernandes DR. Obtenção de financiamento: Figueiredo Neto JA. Redação do manuscrito: Farias WKS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Farias WKS, Rocha TPO, Melo JB, Fonseca EJNC, Figueiredo Neto JA.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Wilma Karlla dos Santos Farias pela Universidade Federal do Maranhão.

17. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;45(1 supl 1):1-51.
18. Fernandes DdC, Laurindo FRM. Endothelial function and oxidative stress biomarker. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2010;20(2):182-94.
19. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM*. 2006; 99(5):277-87.
20. Da Luz PL, Solimene MC. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. *Rev Ass Med Bras*. 1999;45(1):45-54.
21. Allender S, Scarborough P, Viv P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics. 8<sup>th</sup> ed. Boston: British Heart Foundation Health Promotion Research Group; 2008.
22. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis*. 1999;142(2):415-23.
23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
24. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, Wilhelmi M, Schillers H, Kliche K, Pavenstadt H, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension*. 2011;57(2):231-7.
25. Chua SK, Kilung A, Ong TK, Fong AY, Yew KL, Khiew NZ, et al. Carotid intima media thickness and high sensitivity C-reactive protein as markers of cardiovascular risk in a malaysian population. *Med J Malaysia*. 2014;69(4):166-74.
26. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90.
27. Trindade M, Martucci RB, Burlá AK, Oigman W, Neves MF, Araújo DV. Avaliação de fatores de risco para o espessamento médio-intimal da carótida em mulheres hipertensas. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)*. 2012;11(1):55-63.
28. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001.21(12):1962-8.
29. Wang TJ, Nam B-H, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1662-7.
30. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *Eur J Cardiovasc Risk*. 2002;9(2):97-103.
31. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Impact of C-reactive protein on the likelihood of carotid atherosclerosis in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb*. 2006.13(4):175-82.
32. Parildar H, Gulmez O, Cigerli O, Dogruk Unal A, Erdal R, Guvener Demirag N. Carotid artery intima media thickness and HsCRP; predictors for atherosclerosis in prediabetic patients? *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):495-9.
33. Amer MS, Elawam AE, Khater MS, Omar OH, Mabrouk RA, Taha HM. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):395-400.
34. Folsom A, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong JM, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2001.88(2):112-7.
35. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):986-91.
36. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly the cardiovascular health study. *Circulation*. 2003;108(2):166-70.
37. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):415-22.
38. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98(8):731-3.
39. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.

## ARTIGO ORIGINAL

## Avaliação de Compostos Bioativos, Composição Físico-Química e Atividade Antioxidante *In Vitro* da Farinha de Berinjela

### Assessment of Bioactive Compounds, Physicochemical Composition, and *In Vitro* Antioxidant Activity of Eggplant Flour

Mauara Scorsatto,<sup>1</sup> Aline de Castro Pimentel,<sup>1</sup> Antonio Jorge Ribeiro da Silva,<sup>2</sup> Kebba Sabally,<sup>4</sup> Glorimar Rosa,<sup>3</sup> Gláucia Maria Moraes de Oliveira<sup>2</sup>

Programa de Pós-graduação em Medicina/Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro;<sup>1</sup> Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais - Universidade Federal do Rio de Janeiro;<sup>2</sup> Instituto de Nutrição Josué de Castro - Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil; School of Dietetics and Human Nutrition - McGill,<sup>4</sup> Montreal - Canadá

### Resumo

**Fundamento:** A berinjela (*Solanum melongena*) é um fruto de consumo mundial. Seu processamento em forma de farinha é uma maneira de evitar perdas e aproveitar suas características nutricionais.

**Objetivos:** Este estudo avaliou a composição físico-química (umidade, proteínas, lipídeos, fibra bruta, carboidratos, minerais, niacina, saponinas, acidez titulável, fibra alimentar e fenóis totais) da farinha de berinjela preparada a partir do fruto inteiro desidratado em estufa.

**Métodos:** Avaliou-se a atividade antioxidante *in vitro* usando os seguintes ensaios: radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH); poder antioxidante de redução do ferro (FRAP); e análise de polifenóis com Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE - ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido ferúlico e rutina).

**Resultados:** Verificou-se a presença de: 23,09% de carboidratos; 13,34% de proteínas; 1,85% de lipídeos; 39,19% de fibras totais; 1.540 mg / 100 g de compostos fenólicos solúveis totais; 840 mg / 100 g de saponinas; minerais (potássio, magnésio, cobre, ferro, zinco, manganês); e niacina. Observou-se atividade antioxidante *in vitro* para DPPH (455,6 mg de ácido ascórbico/100 g) e FRAP (486,8 mg de ácido ascórbico/100 g). A CLAE determinou a presença de ácido ascórbico, tirosina e ácidos fenólicos (ácido clorogênico, ácido cafeico e ácido ferúlico).

**Conclusão:** A farinha de berinjela tem alto teor de fibra além de bom teor de compostos fenólicos e saponinas com importante capacidade antioxidante observada através de ensaios *in vitro*. A farinha de berinjela é uma boa opção para ser adicionada à dieta da população, devido aos seus potenciais benefícios à saúde. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):235-242)

**Palavras-chave:** *Solanum Melongena*; Antioxidantes; Alimentos; Dieta; Nutrição; Compostos Fenólicos; Hiperlipidemias.

### Abstract

**Background:** The eggplant (*Solanum melongena*) is a fruit of world consumption. Its processing in the form of flour is a way to avoid losses and to take advantage of its nutritional characteristics.

**Objective:** This study assessed the physicochemical composition (moisture, proteins, lipids, crude fiber, carbohydrates, minerals, niacin, saponins, titratable acidity, dietary fiber, and total phenols) of eggplant flour prepared from the whole fruit dehydrated in an oven.

**Methods:** *In vitro* antioxidant activity was assessed using the following methods: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH); Ferric Reducing/Antioxidant Power (FRAP); and analysis of polyphenols using HPLC (chlorogenic acid, caffeic acid, ferulic acid, and rutin).

**Results:** It was possible to observe: 23.09% carbohydrates; 13.34% proteins; 1.85% lipids; 39.19% total fibers; 1,540 mg/100 g total soluble phenolic compounds; 840 mg/100 g saponins; minerals (potassium, magnesium, copper, iron, zinc, manganese); and niacin. *In vitro* antioxidant activity was observed through DPPH (455.6 mg ascorbic acid/100 g) and FRAP (486.8 mg ascorbic acid/100 g). The HPLC method determined the presence of ascorbic acid, tyrosine, and phenolic acids (chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid).

**Conclusion:** The eggplant flour had great fiber content in addition to good content of phenolic compounds and saponins with important antioxidant capacity observed through *in vitro* assays. As a result, eggplant flour is a good addition to the diet of the population, since it can bring potential health benefits. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):235-242)

**Keywords:** *Solanum Melongena*; Antioxidants; Diet, and Nutrition; Phenolic Compounds; Hyperlipidemias.

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

**Correspondência:** Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ.

Rua Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 8º andar, sala 6, Cidade Universitária. CEP: 21941-913, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: [glauciam@cardiol.br](mailto:glauciam@cardiol.br)

## Introdução

A berinjela (*Solanum melongena*) é um fruto de consumo mundial e comumente cultivado em regiões subtropicais e tropicais. Originária da Índia, foi introduzida no Brasil pelos portugueses no século 16.<sup>1</sup> É atualmente cultivada por pequenos produtores em quase todo o território brasileiro; entretanto, sua produção sofre grandes perdas durante o período da safra devido ao excesso de oferta.<sup>2</sup>

A berinjela é boa fonte de minerais e vitaminas. Além de rica em fibras e baixo teor lipídico, contém uma variedade de fitoquímicos, como polifenóis, que conferem importantes benefícios à saúde.<sup>3</sup> Seu processamento em forma de farinha é uma maneira de evitar perdas e aproveitar suas características nutricionais. A farinha de berinjela (FB) é um ingrediente alimentar muito útil para o enriquecimento da dieta; entretanto, há poucos dados sobre sua composição química.<sup>4</sup>

Estudos mostraram que os compostos fenólicos da berinjela podem reduzir a absorção da glicose intestinal e fornecer proteção antioxidante celular, evitando a oxidação e as complicações do diabetes,<sup>5</sup> em especial aqueles compostos fenólicos presentes na casca da berinjela.<sup>6</sup> Além disso, a casca da berinjela é rica em antocianinas e pode ser usada no tratamento de hiperlipidemia e na prevenção de doenças cardiovasculares aterogênicas através da inibição da peroxidação lipídica.<sup>7</sup> Gonçalves et al.<sup>8</sup> realizaram uma revisão da literatura com 25 artigos sobre a *S. melongena*, tendo concluído que essa espécie tem efeito de amenizar a dislipidemia, em particular hipercolesterolemia, quando usada na forma de suco do fruto com casca.

Métodos de cocção tendem a reduzir o teor de polifenóis em frutas, legumes e verduras, apenas por remover suas cascas, uma vez que essas substâncias tendem a se concentrar nas partes externas dos vegetais.<sup>9</sup> Embora vários estudos tenham abordado a berinjela em suas diferentes formas (*in natura*, sucos, chás, extratos), são raros aqueles que apresentam uma ampla análise da FB produzida a partir do fruto inteiro desidratado em estufa. Os autores consideram tal processo mais acessível ao público em geral do que o de liofilização.

Este estudo visou a avaliar a composição físico-química da FB preparada a partir do fruto inteiro desidratado em estufa, caracterizando qualitativa e quantitativamente compostos fenólicos, niacina e saponinas, além de avaliar a atividade antioxidante *in vitro* usando os ensaios radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e poder antioxidante de redução do ferro (FRAP).

## Material e Método

### Padrões e reagentes

Os reagentes da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e os padrões de ácido clorogênico 3878, ácido cafeico 0625, ácido ferúlico 12,870 e rutina 5143 foram comprados da Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, EUA). As amostras foram analisadas com um sistema CLAE Varian, com uma bomba de gradiente terciária, um detector de absorção UV/VIS de comprimento de onda variável e um amostrador automático com compartimento refrigerado (Varian Canada Inc., Mississauga, ON, Canadá). O reagente Folin-Denis (Fluka) foi comprado da Sigma-Aldrich Brasil LTDA.

### Preparação das amostras

As amostras de FB usadas para análise foram adquiridas em estabelecimentos comerciais do município do Rio de Janeiro, Brasil. Segundo informação dos fabricantes, as berinjelas produzidas no estado do Rio de Janeiro foram higienizadas, fatiadas e desidratadas em estufa a uma temperatura entre 62°C e 70°C por cerca de 10 horas. Em seguida, foram acondicionadas em recipientes vedados até completo resfriamento, tendo sido moídas e imediatamente embaladas no dia seguinte. O resultado final foi um pó de cor bege escuro. As amostras de diferentes lotes foram homogeneizadas e as análises realizadas em triplicata.

### Análise físico-química

O teor de umidade foi determinado pela perda de peso em estufa regulada a 105 °C até peso constante.<sup>10</sup> O resíduo mineral fixo (RMF) foi determinado com base na queima de matéria orgânica em mufla a 550°C até que as cinzas ficassem brancas ou levemente acinzentadas. A obtenção das cinzas permitiu a análise de minerais específicos, por serem compostas de macro- e micronutrientes e elementos-traço.<sup>10</sup>

As proteínas foram determinadas pelo processo de digestão Kjeldahl, em que a matéria orgânica é decomposta pelo ácido sulfúrico, sendo o nitrogênio transformado em amônia.<sup>10</sup>

Os lipídeos foram determinadas através de extração contínua com éter dietílico em aparelho de Soxhlet, seguindo-se remoção do éter por evaporação.<sup>10</sup>

O teor de fibra bruta foi analisado em digestor industrial (Marconi MA-444/CI), submetendo-se as amostras a digestão ácida com solução de ácido sulfúrico a 1,25%, seguida de digestão alcalina com hidróxido de sódio a 1,25%.<sup>10</sup>

Estimaram-se os carboidratos totais por diferença, subtraindo-se de 100 os valores obtidos para umidade, proteínas, lipídeos, cinzas e fibras.

A acidez titulável total (ATT) foi determinada pela titulação com NaOH 0,1 N, usando-se solução alcoólica de fenolftaleína para evidenciar alteração de cor.<sup>10</sup>

A fibra alimentar total foi determinada pelo método proposto por Prosky et al.,<sup>11</sup> além de fibra alimentar solúvel e insolúvel.<sup>12,13</sup>

Os minerais (K, Ca, Na, Mg, Cu, Fe, Mn e Zn) foram determinados por espectrofotometria de absorção atômica, usando-se um espectrofotômetro Analytik Jena (Modelo ContrAA® 700).

As concentrações de niacina foram determinadas usando-se o método proposto por Horwitz et al.<sup>14</sup>

Os fenóis totais foram determinados usando-se o reagente de Folin-Ciocalteu.<sup>15</sup>

O teor de saponinas foi determinado usando-se o método de extração gravimétrica de duplo solvente descrito por Harborne.<sup>16,17</sup>

### Atividade antioxidante *in vitro*

#### Extração da amostra<sup>18</sup>

A FB foi pesada (500 mg) e colocada em tubos plásticos de 15 mL, aos quais se adicionaram 10 mL de metanol a 80%. A mistura foi agitada vigorosamente com um misturador de vortex por dois minutos. As amostras foram então centrifugadas a 5000 rpm por 15 minutos, sendo o sobrenadante filtrado com papel de filtro Whatman (0,45  $\mu$ m). O resíduo foi novamente extraído duas vezes com mais 10 mL de metanol a 80%. Os três extratos foram combinados para os ensaios de DPPH e FRAP e análise dos ácidos fenólicos por CLAE.

#### Método de sequestro do radical livre DPPH<sup>19</sup>

#### Poder antioxidante de redução de ferro<sup>20</sup>

### Análise dos ácidos fenólicos e flavonoides através de CLAE

As amostras foram analisadas usando-se uma coluna (100 x 4,5 mm - Phenomenex, CA, EUA) de fase reversa (RP)-HPLC Gemini-NX, com vazão de solvente de 1 mL/min e detecção a 215 nm. O gradiente de eluição foi feito com uma mistura dos seguintes solventes: solvente A: 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) em 10% de acetonitrila (ACN) aquosa; e solvente B: 0,05% de TFA em 60% de ACN aquosa (v/v), iniciando com 100% de solvente A e alcançando 40% de solvente A e 60% de solvente B em 30 minutos.

Os ácidos fenólicos e os flavonoides foram identificados por comparações com os tempos de retenção (TR) e espectros UV de padrões autênticos analisados sob idênticas condições analíticas. Analisaram-se ácido ascórbico, tirosina, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido ferúlico e rutina. Os mesmos padrões foram usados para curvas de calibração para quantificar tais substâncias na FB. Os resultados são apresentados como média e desvio-padrão.

### Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão para as variáveis contínuas. Análise de regressão linear foi conduzida para estimar ácido ascórbico, tirosina e ácidos fenólicos na FB, após análise de hipóteses para uso da análise de regressão. A análise estatística foi feita com o programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Resultados

A Tabela 1 apresenta os resultados da composição centesimal, enquanto a Tabela 2 mostra os resultados de minerais, niacina, compostos fenólicos solúveis e saponinas.

### Atividade antioxidante *in vitro*

#### Atividade de eliminação de radicais livres DPPH:

O aumento do sequestro de radicais DPPH de maneira dose-dependente devido à eliminação do extrato metanólico da FB foi de  $455,6 \pm 3,27$  equivalentes de ácido ascórbico (mg). Resultado da determinação da atividade antioxidante realizada usando FRAP:  $486,8 \pm 86,8$  equivalentes de ácido ascórbico (mg).

**Tabela 1 – Composição centesimal da farinha de berinjela**

Composição centesimal (g)	Média ± desvio-padrão
Kcal	162,37 ± 11,65
Carboidratos totais <sup>1</sup>	23,09 ± 0,50
Proteínas	13,34 ± 0,50
Lipídeos	1,85 ± 0,03
Fibra alimentar total	39,19 ± 0,08
Fibra alimentar solúvel	10,36 ± 0,17
Fibra alimentar insolúvel	28,83 ± 0,10
Cinzas	4,70 ± 0,04
Umidade	11,89 ± 0,34

<sup>1</sup> Calculado por diferença.

**Tabela 2 – Minerais, niacina, compostos fenólicos e saponinas presentes na farinha de berinjela**

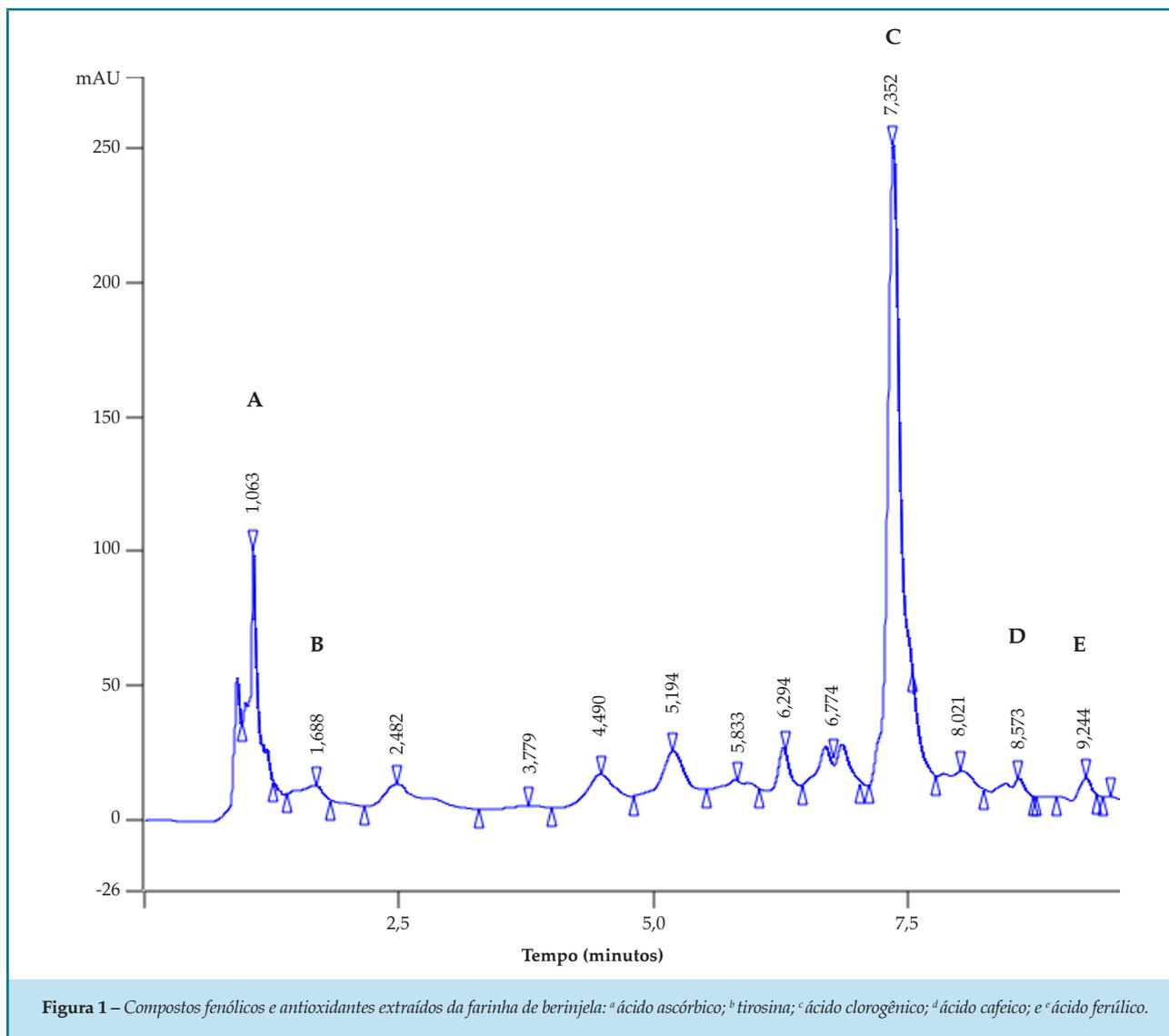
mg/100 g	Média ± desvio-padrão
Potássio	2396,0 ± 83,8
Magnésio	158,1 ± 1,1
Sódio	68,1 ± 1,4
Cobre	1,0 ± 0,03
Ferro	2,9 ± 0,06
Manganês	2,5 ± 0,03
Cálcio	130,9 ± 2,2
Zinco	2,1 ± 0,01
Niacina	1,49 ± 0,08
Compostos fenólicos solúveis totais <sup>1</sup>	1540,0 ± 0,1
Saponinas	840 ± 0,89

<sup>1</sup> Resultados expressos em termos de equivalente de ácido gálico (mg).

Os seguintes compostos foram detectados por ensaio CLAE: ácido ascórbico (TR = 1,06 min); tirosina (TR = 1,68 min); ácido clorogênico (TR = 7,36 min); ácido cafeico (TR = 8,57 min); e ácido ferúlico (TR = 9,24 min) (Figura 1). Informação de calibração e estimativa dos compostos fenólicos e antioxidantes presentes na FB são mostrados na Tabela 3.

## Discussão

O Ministério da Saúde brasileiro mostrou um crescente interesse no desenvolvimento e promoção de estratégias de prevenção de doenças cardiovasculares, em especial o melhor controle dos fatores de risco conhecidos, como tabagismo, obesidade, sedentarismo, hiperglicemia,



**Figura 1** – Compostos fenólicos e antioxidantes extraídos da farinha de berinjela: <sup>a</sup> ácido ascórbico; <sup>b</sup> tirosina; <sup>c</sup> ácido clorogênico; <sup>d</sup> ácido cafeico; e <sup>e</sup> ácido ferúlico.

**Tabela 3** – Informação de calibração e estimativa de ácido ascórbico, tirosina e ácidos fenólicos na farinha de berinjela

Polifenóis	Intervalo linear (µg/mL)	Curvas de calibração	r <sup>2</sup>	Média ± desvio-padrão (mg/g)
Ácido ascórbico	10-100	$y = 2668,4 x - 35546$	0,9921	1,73 ± 0,20
Tirosina	2-100	$y = 1069,4 x - 1243,6$	0,9972	1,21 ± 0,06
Ácido clorogênico	2-100	$y = 6236,2 x + 12574$	0,9979	1,73 ± 0,69
Ácido cafeico	2-100	$y = 10415 x - 25130$	0,9985	0,19 ± 0,02
Ácido ferúlico	2-100	$y = 6667,9 x + 21757$	0,9969	0,04 ± 0,02
Rutina	2-100	$y = 1659,1 x + 4048,9$	0,9964	1,73 ± 0,20

hipertensão e hipercolesterolemia.<sup>21</sup> Portanto, torna-se imperativa a busca por alternativas saudáveis e de baixo custo que contribuam para a saúde da população.

O estudo conduzido por Perez e Germani<sup>4</sup> mostrou que a FB tinha alto teor de fibra (44%). Resultado similar foi obtido por Possetti e Dutra,<sup>22</sup> que relataram 45% de fibras, além de baixo teor de lipídeos (1,99%), 6,2% de cinzas, 25,54% de carboidratos e 8% de proteínas. Embora as fibras não forneçam nutrientes para o organismo, são essenciais na dieta por promoverem vários benefícios à saúde, sendo, portanto, a FB considerada um potencial ingrediente da alimentação.

No presente estudo, observamos 39,2% de fibras totais, 1,85% de lipídeos, 4,7% de cinzas, 23,1% de carboidratos e 13,34% de proteínas, além de um bom teor mineral, com destaque para manganês, zinco e cobre. Embora existam pequenas variações nos diferentes estudos, a FB apresenta cerca de 40% de fibras e baixo teor lipídico. Quando comparada à farinha de trigo, a FB apresentou maiores níveis de proteína, cinzas, fibras alimentares totais e açúcares totais, e menor teor de carboidrato. Portanto, o alto teor de fibra alimentar, a alta capacidade de absorção de água e a facilidade de moagem tornam a FB uma boa alternativa para misturar com a farinha de trigo. Essa farinha mista pode ser usada na preparação de produtos de panificação (biscoitos, pães, bolos e massas), expandindo o número de produtos para suplementação do aporte diário de fibras alimentares.<sup>4</sup>

Uma análise realizada com polpa de berinjela mostrou concentração de 62,5 mg de equivalentes de ácido gálico/100 g de polpa fresca.<sup>23</sup> Esse valor é menor do que o encontrado no presente estudo com FB preparada a partir do fruto inteiro (1.540 mg de equivalentes de ácido gálico/100 g de farinha). Esse resultado é esperado, pois a casca da berinjela é rica em polifenóis e 100 g de FB representam 1.000 g do fruto. Outro estudo mostrou maior presença de fenóis totais nos extratos preparados com casca de berinjela (2.200 µg/g) em comparação aos extratos preparados com a polpa (390 µg/g).<sup>24</sup>

Um estudo que avaliou a composição centesimal do extrato de berinjela a 20% mostrou concentrações de nutrientes menores do que as encontradas no presente estudo: 0,118% de proteínas; 0,052% de cinzas; 0,0366% de lipídeos; 0,038% de fibras insolúveis; 0,025% de fibras solúveis; e 256,66 mg/dL de polifenóis totais. Embora a quantidade de polifenóis tenha sido significativa, não conseguiu proteger camundongos da

oxidação do LDL-colesterol, provavelmente devido à presença de amins biogênicas, em especial histamina. Esses resultados não justificam o uso popular do extrato de *S. melongena* como hipolipemiante. Entretanto, Guimarães et al.,<sup>25</sup> avaliando o pó de *S. melongena*, descobriram 15,09% de proteína, 1,42% de lipídeos, 13,89% de fibras, 0,22% de cálcio e 0,31% de fósforo, tendo os testes qualitativos de composição mostrado a presença de polifenóis e saponinas. Esses resultados são semelhantes aos do presente estudo com relação a proteínas e lipídeos (13,34 e 1,85%, respectivamente), mas estão muito abaixo no que se refere às concentrações de fibras (39,19%, a concentração de fibra na FB foi 2,8 vezes maior) e de cálcio.

Um estudo sobre extratos preparados a partir da polpa e da casca da berinjela mostrou maior teor de compostos fenólicos solúveis na casca do que na polpa, sendo a capacidade de inibir o radical DPPH maior em todos os extratos de polpa de berinjela do que naqueles de casca. Esses resultados sugerem que o maior teor fenólico confere moderada atividade antioxidante ligada ao potencial de eliminação de radicais livres.<sup>5</sup> O presente estudo mostrou semelhança entre os resultados de DPPH e FRAP, revelando a capacidade antioxidante da FB, possivelmente devido ao importante teor de compostos fenólicos.

Uma comparação entre diferentes formas de preparar a berinjela (crua, grelhada por 4 a 5 minutos nos dois lados e cozida em água por 10 minutos em calor moderado de 100°C, todas liofilizadas após o processo) mostrou as seguintes concentrações de polifenóis totais /100 g de matéria seca: crua = 910 mg; grelhada = 1.803 mg; e cozida = 1.991 mg. As concentrações de ácido clorogênico foram: 154 mg; 549 mg; e 439 mg, respectivamente; as de ácido cafeico foram: 12,8 mg; 23,3 mg; e 33,9 mg. Portanto, os processos de grelhar e cozinhar aumentaram as concentrações de polifenóis. Além disso, os autores observaram maior capacidade sequestrante de radicais livres nas amostras cozida e grelhada.<sup>26</sup> A quantidade de polifenóis totais foi muito maior no presente estudo, 1.540 mg/100 g de FB, provavelmente devido ao maior tempo de exposição da berinjela ao calor à temperatura constante de aproximadamente 70°C.

É importante ressaltar que os polifenóis comuns na alimentação humana não são necessariamente os mais ativos no organismo. Isso se deve à sua baixa biodisponibilidade, pois são pouco absorvidos no intestino, altamente metabolizados ou rapidamente eliminados. Além disso, os metabólitos encontrados no sangue e órgãos específicos, resultantes de atividade

hepática ou digestiva, podem diferir das substâncias ingeridas em relação à atividade biológica.<sup>9</sup> Variações no teor fenólico entre os diversos estudos ocorrem devido às diferentes condições de cultivo.<sup>27</sup>

Um estudo avaliou o efeito hipolipemiante de três cápsulas contendo 360 mg de extrato seco de *S. melongena* ou 360 mg de placebo/dia em 28 mulheres dislipidêmicas em controle nutricional por 90 dias. Os autores concluíram que o extrato seco de *S. melongena* tinha modesto efeito no perfil lipídico, sem qualquer efeito hepatotóxico ou reação adversa; entretanto, a resposta clínica no estudo não alcançou os valores estabelecidos nas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Aterosclerose.<sup>28</sup>

As berinjelas liofilizadas apresentaram os seguintes ácidos fenólicos determinados pela CLAE: cafeico, p-cumárico, ferúlico, gálico, protocatecoico e p-hidroxibenzoico. A quantidade de hidroxicinamatos (ácidos cafeico, p-cumárico, ferúlico e clorogênico) variou de 9 g/g a 12 ug/g de matéria fresca.<sup>29</sup> No presente estudo, a FB apresentou os seguintes hidroxicinamatos: ácidos cafeico, ferúlico e clorogênico, totalizando 1,96 mg/g de farinha.

A principal limitação do presente estudo foi a falta de comparação entre as diferentes formas de preparação da FB, para avaliar como isso alteraria a sua composição. Entretanto, vale mencionar que a FB foi produzida de maneira artesanal, o que facilitou o procedimento, sem necessitar liofilização ou equipamento de difícil acesso. Uma estufa elétrica foi suficiente, permitindo acesso de baixo custo aos nutrientes e compostos fenólicos presentes na FB.

O presente estudo demonstra que a FB é uma boa adição à dieta da população geral, por ser uma fonte de fibras, minerais, compostos fenólicos, saponinas, ácido ascórbico, tirosina e ácidos fenólicos, além de exibir importante atividade antioxidante nos ensaios *in vitro*. Entretanto, embora vários estudos tenham avaliado a berinjela em diferentes formas, os estudos sobre a FB limitam-se a adicioná-la a outras farinhas para preparar bolos e biscoitos. Não se identificou nenhum estudo que tenha de fato avaliado o efeito da FB em seres humanos quanto à sua possível ação hipolipemiante ou redutora do estresse oxidativo. Ensaio clínico faz-se necessários para responder tais questões.

## Conclusão

A FB analisada apresentou alto teor de fibras e baixo teor lipídico, além de bom conteúdo de minerais, em especial manganês, zinco e cobre, compostos fenólicos e saponinas com importante capacidade antioxidante *in vitro*. A FB mostrou-se uma boa adição para a dieta da população, pois enriquece a alimentação e confere benefícios à saúde.

## Agradecimentos

Somos gratos a: Stan Kubow, PhD da *School of Dietetics and Human Nutrition* - McGill, Montreal, Canadá; Lucia Maria Jaeger, PhD da Faculdade de Farmácia - UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil; Anderson Junger Teodoro do Departamento de Tecnologia do Alimento - UNIRIO, Rio de Janeiro, Brasil; Rodrigo Araújo Gonçalves do Laboratório de Espectrofotometria Atômica - PUC, Rio de Janeiro, Brasil; *Longevit® Company* por fornecer toda a informação relacionada à preparação da farinha de berinjela.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Scorsatto M, Silva AJR, Rosa G, Oliveira GMM. Obtenção de dados: Scorsatto M, Pimentel AC, Sabally K. Análise e interpretação dos dados: Scorsatto M, Pimentel AC, Sabally K. Análise estatística: Scorsatto M, Silva AJR, Sabally K. Obtenção de financiamento: Rosa G, Oliveira GMM. Redação do manuscrito: Scorsatto M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scorsatto M, Silva AJR, Rosa G, Oliveira GMM. Supervisão/como investigador principal: Scorsatto M, Rosa G, Oliveira GMM.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Bolsa de demanda social da CAPES.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Mauara Scorsatto pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro..

## Referências

- Ribeiro, C.S.d.C. (2007) Berinjela (*Solanum melongena*, L.). Embrapa Hortaliças. *Sistemas de Produção. Versão Eletrônica*; 2007. [Citado em 2015 nov 23]. Disponível: [em:http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Beringela/Beringela\\_Solanum\\_melongena\\_L/index.html](http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Beringela/Beringela_Solanum_melongena_L/index.html).
- Finco AM, Bezerra JR, Rigo M, Córdova KR. Elaboração de biscoitos com adição de farinha de berinjela. *Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial*. 2009;3(1):49-59.
- Akanitapichat P, Phraibung K, Nuchklang K, Prompitakkul S. Antioxidant and hepatoprotective activities of five eggplant varieties. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):3017-21.
- Perez PM, Germani R. Farinha mista de trigo e berinjela: características físicas e químicas. B CEPPA (Curitiba). 2004;22(1):15-24.
- Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. In vitro studies of eggplant (*Solanum melongena*) phenolics as inhibitors of key enzymes relevant for type 2 diabetes and hypertension. *Bioresource Technology*. 2008;99(8):2981-8.
- Derivi SC, Mendez MH, Francisconi AD, Silva CS, Castro AF, Luz DP. Efeito hipoglicêmico de rações a base de berinjela (*Solanum melongena*, L.) em ratos. *Ciênc Tecnol Aliment (Campinas)*. 2002;22(2):164-9.
- Basuny AM, Arafat SM, El-Marzooq MA. Antioxidant and antihyperlipidemic activities of anthocyanins from eggplant peels. *Journal of Pharma Research & Reviews*. 2012;2(3):50-7.
- Gonçalves MC, Diniz MF, Borba JD, Nunes XP, Barbosa-Filho JM. Berinjela (*Solanum melongena* L.) – mito ou realidade no combate as dislipidemias? *Rev Bras Farmacogn*. 2006;16(2):252-7.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémèsy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727-47.
- Instituto Adolfo Lutz (São Paulo). Métodos físico-químicos para análise de alimentos/coords. Odair Zenebon, Neus S Pascuet, Paulo Tiglea. ed.digital São Paulo;2008.
- Prosky L, Asp NG, Furda I, DeVries JW, Schweizer TF, Harland BF. Determination of total dietary fiber in foods, food products and total diets: International study. *J Assoc Off Anal Chem*. 1985;68(4):677-9.
- Horwitz W, Latimer GW Jr. Official methods of analysis of AOAC International. 18<sup>th</sup> ed : Current Through Revision 3; 2010.
- Prosky L, Asp NG, Furda I, DeVries JW, Schweizer TF, Harland BF. Determination of total dietary fiber in foods, food products and total diets: International study. *J assoc Off Anal Chem*. 1985;68(4):677-9.
- Horwitz W (ed.) Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 18<sup>th</sup> ed Gaitersburg (Maryland): AOAC;2010.p.61-2
- Shetty K, Curtis OF, Levin RE, Wikowsky R, Ang W. Prevention of verification associated with in vitro shoot culture of oregano (*Origanum vulgare*) by *Pseudomonas* spp. *J Plant Physiol*. 1995;147:447-51.
- Harborne JB. *Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis*. London:New York: Chapman and Hall; 1973.
- Edeoga HO, Osuagwu GG, Omosun G, Mbaebie BO, Osuagwu AN. Pharmaceutical and therapeutic potential of some wild cucurbitaceae species from South- East - Nigeria. *Recent Research in Science and Technology*. 2010;2(1):63-8.
- Singh AP, Luthria D, Wilson T, Vorsa N, Singh V, Banuelos GS, et al. Polyphenols content and antioxidant capacity of eggplant pulp. *Food Chemistry*. 2009;114:955-61.
- Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*. 2000;14(5):323-8.
- Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *J Agric Food Chem*. 2000;48(8):3396-402.
- Cipriano G Jr, Neves LM, Cipriano GF, Chiappa GR, Borghi-Silva A. Cardiovascular disease prevention and implications for worksite health promotion programs in Brazil. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(5):493-500.
- Possetti T, Dutra MB. Produção, composição centesimal e qualidade microbiológica de farinha de berinjela (*Solanum melongena*, L.). *Enciclopédia Biosfera*. 2011;7(13):1514-8.
- Heras I, Alvis A, Arzola G. Optimización del proceso de extracción de antocianinas y evaluación de la capacidad antioxidante de berenjena (*Solanum melongena* L.). *Información Tecnológica*. 2013;24(5):93-102.
- Oliveira MS, Dors GC, Souza-Soares LA, Badiale-Furlong E. Atividade antioxidante e antifúngica de extratos vegetais. *Alim Nutr (Araraquara)*. 2007;18(3):267-75.
- Guimarães PR, Galvão AM, Batista CM, Azevedo GS, Oliveira RD, Lamounier RP, et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(9):1027-36.
- Lo Scalzo R, Fibiani M, Mennella G, Rotino GL, Dal Sasso M, Culici M, et al. Thermal treatment of eggplant (*Solanum melongena* L.) increases the antioxidant content and the inhibitory effect on human neutrophil burst. *J Agric Food Chem*. 2010;58(6):3371-9.
- Luthria D, Singh AP, Wilson T, Vorsa N, Banuelos GS, Vinyard B. Influence of conventional and organic agricultural practices on the phenolic content in eggplant pulp: plant-to-plant variation. *Food Chem*. 2010;121:406-11.
- Gonçalves MC, Diniz MF, Dantas AH, Borba JD. Modesto efeito hipolipemiante do extrato seco de berinjela (*Solanum melongena* L.) em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional. *Rev Bras Farmacogn*. 2006;16(supl):656-63.
- Kowalski R, Kowalska G. Phenolic acid contents in fruits of aubergine (*Solanum melongena* L.) *Pol J Food Nutr Sci*. 2005;14(1):37-42.

## ARTIGO ORIGINAL

## Hipertensão Arterial em Pré-Adolescentes e Adolescentes de Petrópolis: Prevalência e Correlação com Sobrepeso e Obesidade

*High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity*

Flavio Figueirinha e Gesmar Volga Haddad Herdy

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** A hipertensão arterial é uma doença multissistêmica que aumenta o risco de eventos cardíacos fatais.

**Objetivos:** Determinar a prevalência de aumento dos níveis pressóricos arteriais de pré-adolescentes e adolescentes e correlacionar esses níveis pressóricos com a presença de sobrepeso ou obesidade e com a história familiar de hipertensão.

**Métodos:** Em um estudo observacional de corte transversal, selecionou-se aleatoriamente uma amostra de 157 estudantes do município de Petrópolis, com idades entre dez e dezenove anos. Participaram do estudo quatro escolas públicas e uma particular. Os responsáveis de cada estudante responderam um questionário sobre doenças pré-existentes, histórico familiar de hipertensão e aferições prévias da pressão arterial. Realizou-se exame físico pormenorizado, antropometria e duas aferições da pressão arterial com intervalos mínimos de dez minutos em três ocasiões, totalizando seis aferições.

**Resultados:** os níveis pressóricos se mostraram alterados em 17 (10,8% / IC95% 5,9-15,7) indivíduos estudados. Houve significância estatística entre a alteração dos níveis pressóricos e a presença de sobrepeso e obesidade ( $p < 0,001$ ), assim como com a presença de histórico familiar positivo para hipertensão ( $p < 0,05$ ). Uma parcela de 32,5% dos indivíduos estudados nunca havia aferido a pressão arterial, sendo que nos doze meses que antecederam o estudo, 45,5% da amostra também não a havia aferido.

**Conclusões:** O presente estudo demonstrou que um percentual significativo de estudantes do município de Petrópolis – RJ apresenta níveis pressóricos elevados com correlação estatisticamente significativa com sobrepeso ou obesidade e com histórico familiar positivo para hipertensão arterial sistêmica. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):243-250)

**Palavras-chave:** Hipertensão / epidemiologia, Adolescente, Criança, Obesidade; Sobrepeso, Prevalência.

### Abstract

**Background:** Arterial hypertension is a multisystem disease that increases the risk of fatal cardiac events.

**Objectives:** This study aims to determine the prevalence of increased blood pressure levels of pre-adolescents and adolescents and correlate these pressure levels with the presence of overweight or obesity and family history of hypertension.

**Methods:** In an observational, cross-sectional study, a sample of 157 students from the city of Petrópolis aged from ten to nineteen was randomly selected. The study included four public schools and one private school. The persons responsible for each student answered a questionnaire on pre-existing conditions, family history of hypertension and previous blood pressure measurements. A thorough physical examination, anthropometric evaluation and two blood pressure readings were taken at intervals of at least ten minutes, on three different occasions, totaling six measurements.

**Results:** Blood pressure levels have shown to be abnormal in 17 (10.8% / IC95% 5.9-15.7) studied individuals. Statistical significance was found between the change in blood pressure and the presence of overweight and obesity ( $p < 0.001$ ), as well as with the presence of family history of hypertension ( $p < 0.05$ ). A portion of 32.5% of the subjects had never had their blood pressure measured, and over the twelve months prior to the study, 45.5% of the sample had not measured it either.

**Conclusions:** This study demonstrated that a significant percentage of students in the city of Petrópolis, in the state of Rio de Janeiro, has high blood pressure with a statistically significant correlation with overweight or obesity and a family history of hypertension. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):243-250)

**Keywords:** Hypertension/epidemiology; Adolescent; Child; Obesity; Overweight; Prevalence.

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

**Correspondência:** Flavio Figueirinha

Rua Walter Bretz, 72. CEP: 25680-040, Centro, Petrópolis, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: cardioped@outlook.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170040

Artigo recebido em 21/10/2016; revisado em 24/01/2017; aceito em 11/03/2017.

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma condição clínica multifatorial, é caracterizada pela presença de níveis pressóricos elevados e sustentados, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofia cardíaca e vascular). As alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e as alterações metabólicas aumentam o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.<sup>1-4</sup>

No Brasil, a HAS acomete cerca de 15 a 30% da população adulta.<sup>1,5,6</sup> Essa alta prevalência, combinada com a gravidade das complicações tardias, fazem da hipertensão uma prioridade e um enorme desafio de saúde pública, uma vez que as doenças cardiovasculares degenerativas, como as coronariopatias isquêmicas e os acidentes vasculares cerebrais, respondem por cerca de um terço da mortalidade da população brasileira.<sup>7</sup>

A preocupação com a hipertensão arterial em crianças e adolescentes tem crescido nas últimas décadas. Apesar da HAS essencial ou primária ter uma prevalência relativamente baixa nesta faixa etária em comparação com os adultos, em um percentual não desprezível desses indivíduos, o problema é clinicamente significativo, necessitando de atenção para seu reconhecimento precoce e tratamento.<sup>8</sup>

Tradicionalmente, a HAS na infância era relacionada a doenças renais, vasculares ou endócrinas, mas a hipertensão primária tem se tornado a principal forma identificada, e essa mudança epidemiológica tem sido atribuída em grande parte à recente epidemia de obesidade.<sup>9</sup> Também já foi demonstrado em estudo longitudinal que a presença de sobrepeso estava associada à manutenção de percentil elevado de pressão arterial e que o desaparecimento do sobrepeso determinava redução significativa das cifras pressóricas em adolescentes.<sup>2</sup>

Crianças com níveis pressóricos mais elevados, mesmo que ainda dentro dos limites considerados normais, tendem a evoluir ao longo da vida mantendo uma pressão arterial mais elevada que as demais e apresentam maior probabilidade de se tornarem adultos hipertensos.<sup>6,10</sup> Desta forma, considerando-se que a HAS do adulto pode ter sua origem na infância, estratégias preventivas, notadamente relacionadas à identificação dos diversos fatores de risco cardiovascular associados com a HAS nessa faixa etária, devem ser adotadas precocemente, na tentativa de reduzir as complicações tardias desta moléstia.<sup>8</sup>

Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de alterações da pressão arterial em uma amostra representativa da população de estudantes entre dez e dezenove anos de idade de cinco grandes escolas da cidade de Petrópolis – RJ e correlacionar os níveis pressóricos desses estudantes com a presença de sobrepeso e obesidade e com histórico familiar de hipertensão.

## Métodos

Entre novembro de 2014 e agosto de 2015, foi realizado estudo epidemiológico observacional, em corte transversal, em uma amostra aleatória representativa da população de pré-adolescentes e adolescentes entre dez e dezenove anos de idade, estudantes de cinco grandes escolas da cidade de Petrópolis – RJ, quatro públicas e uma particular, escolhidas por conveniência.

O cálculo amostral levou em consideração parâmetros médios estimados para a prevalência de HAS nessa faixa etária (0,5 a 10%) com intervalo de confiança de 95% e possibilidade de erro de 5%. Segundo o censo demográfico do IBGE de 2010,<sup>11</sup> o município apresentava uma população de 295.917 indivíduos, sendo 47.772 na faixa etária em estudo. Os cálculos com esses parâmetros apontaram para uma amostra mínima representativa dessa população escolar de 138 indivíduos.

Foram estudados 192 indivíduos sorteados pela direção e professores, sem interferência do pesquisador. Trinta e cinco indivíduos precisaram ser excluídos por falta de dados completos ou por encontrarem-se fora da faixa etária em estudo. Dessa forma, o nível de participação foi de 81,34% (157 indivíduos), sendo 85 (54%) do sexo feminino e 72 (46%) do sexo masculino. O teste binomial, ao nível de significância  $\alpha = 0,05$ , indica inexistência de diferença entre as proporções de meninos e de meninas na amostra ( $p = 0,071$ ). Já o teste de Mann-Whitney, ao mesmo nível de significância, também indica inexistência de diferença estatisticamente significativa entre as idades de meninos e meninas ( $U = 3027$ ; valor- $p = 0,907$ ).

Noventa e nove participantes (63%) estudavam em escolas públicas e 58 (37%) em escola particular.

Após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado, os responsáveis responderam um questionário autoaplicável do qual foram obtidos dados completos de identificação, histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica, e doenças prévias de cada indivíduo em estudo. Também foi questionado se

o adolescente já havia tido sua pressão aferida alguma vez na vida e nos últimos doze meses que antecederam a pesquisa.

Após a assinatura de um Termo de Assentimento, cada aluno foi examinado somente pelo pesquisador em três ocasiões distintas, com intervalos superiores a 24 horas. Na primeira ocasião, realizou-se exame clínico cardiológico pormenorizado com avaliação da ectoscopia, análise de pulsos periféricos e ausculta cardíaca, além do exame antropométrico com medida de peso e estatura e comprimento e circunferência do braço direito. Nas três ocasiões, a pressão arterial foi medida duas vezes com intervalo de repouso mínimo de dez minutos entre as medidas.

A medida da pressão arterial respeitou as padronizações estabelecidas nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI-SBC<sup>1</sup> e foi realizada pelo método indireto com técnica auscultatória e com uso de esfigmomanômetro aneróide (Tycos – North Carolina, USA) devidamente calibrado. O equipamento foi aferido antes do início do estudo e mais duas vezes com intervalos de três meses. Foram também utilizados três tamanhos de manguitos (24 x 12 cm, 18 x 10 cm e 16 x 8 cm), sendo escolhido para cada indivíduo aquele cujas dimensões da bolsa inflável se aproximassem em largura de quarenta por cento da circunferência do braço direito e que, em comprimento, envolvessem completamente a sua circunferência.<sup>12</sup>

Foram calculadas as médias aritméticas das seis medidas, tanto sistólica quanto diastólica e os valores adquiridos foram plotados nas tabelas sugeridas pelo “The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”.<sup>13</sup> Cada participante foi finalmente classificado de acordo com seus percentis pressóricos, tanto sistólicos quanto diastólicos, como normotensos, pré-hipertensos, hipertensos e hipertensos graves.

Para determinação do peso corporal, utilizou-se balança digital previamente aferida da marca Kala, com quatro sensores, escala de cem gramas e capacidade para 150 Kg. Cada estudante foi posicionado no centro da balança com roupas leves e sem sapatos, onde permanecia até que fosse feita a leitura do peso em quilogramas. A estatura foi medida com o participante colocado contra uma parede, com os pés descalços, em uma posição totalmente ereta e em inspiração profunda, sendo utilizada régua com escala em centímetros.

Após o cálculo do índice de massa corporal (IMC ( $m^2$ ) = Peso (Kg)/Altura<sup>2</sup>), cada participante foi

classificado quanto ao seu estado nutricional de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil em 2011.<sup>14</sup> Os pontos de corte utilizados foram: eutrofia (> percentil 3 e < percentil 85), sobrepeso ( $\geq$  percentil 85 e  $\leq$  percentil 97), obesidade (> percentil 97 e  $\leq$  percentil 99,9) e obesidade grave (> percentil 99,9).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa no dia 30 de setembro de 2014 (CAAE: 31291014.5.0000.5243).

### Análise estatística

Os dados das variáveis categóricas foram sintetizados por meio de frequências absolutas e percentuais e os da variável numérica correspondente à idade dos estudantes foram resumidos estatisticamente por meio dos parâmetros média e desvio padrão, na forma média ( $\pm$  desvio padrão).

O teste de Kolmogorov-Smirnov investigou a satisfação do critério de normalidade para a variável idade, isolada ou estratificada em categorias.

Não satisfeito o critério de normalidade, a diferença entre idades das categorias de gênero foi investigada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Diferenças entre proporções de categorias de variáveis dicotômicas foram investigadas pelo teste binomial e a avaliação da homogeneidade das categorias de uma variável categórica, por meio do teste do qui-quadrado.

A associação entre variáveis categóricas foi investigada por meio de tabelas de contingência e suportadas pelo teste do qui-quadrado ou, no caso de duas variáveis, ambas dicotômicas, pelo teste exato de Fisher. Quando na investigação da associação entre variáveis categóricas, os valores esperados sob a hipótese de independência das variáveis foram pouco expressivos (menores que 5), adotou-se a aglutinação coerente de categorias com o intuito de adensar as frequências e criar condições para que evidências de diferenças pudessem vir à tona na análise. O coeficiente V de Cramér foi utilizado para identificar a intensidade de associação estatisticamente significativa entre variáveis categóricas politômicas.

Inferências populacionais para parâmetros relativos a proporções (percentuais) ou valores numéricos foram realizadas por meio de intervalos de confiança ao nível de confiança de 95%.

As decisões estatísticas nos testes de hipótese foram tomadas ao nível de significância  $\alpha = 0,05$  (5%).

As análises estatísticas foram realizadas através do software PASW (SPSS) v. 18, da IBM, e coadjuvadas pelo aplicativo Excel da Microsoft.

## Resultados

Na análise isolada da pressão arterial sistólica, 17 estudantes (10,8%) apresentaram indicação de estado hipertensivo, entendido como pré-HAS ou HAS ou HAS grave. Já na análise isolada da pressão arterial diastólica, 13 estudantes (8,3%) apresentaram essa indicação. Nenhum estudante apresentou alteração de pressão arterial diastólica isolada.

Para determinar a prevalência de HAS, foram considerados como casos os alunos que tenham apresentado pressão arterial sistólica ou diastólica com alteração (uma, outra ou ambas). Dessa forma, a avaliação conjunta da pressão arterial sistólica e diastólica permitiu identificar 17 estudantes (10,8%) com alterações pressóricas. Nove (5,7%) apresentaram alterações tanto na pressão arterial sistólica como na diastólica e os outros oito (5,1%) somente na pressão arterial sistólica (Tabela 1).

Assim, a prevalência de HAS no grupo pesquisado (sem distinção de intensidade) mostrou-se com expressão

de 10,8%. A partir desse resultado, estima-se que a proporção real situe-se entre 5,9% e 15,7% (Tabela 2).

Considerando que a população de Petrópolis na faixa etária do estudo (10 a 19 anos), segundo o censo do IBGE de 2010<sup>15</sup> era de 47.770 habitantes, os resultados alcançados com a presente amostra indicam a prevalência estimada em números absolutos de 5.160 indivíduos que apresentariam pressão arterial sistêmica alterada, podendo, com 95% de confiança, situar-se entre 2.840 e 7.479 indivíduos.

A análise das alterações pressóricas segundo o gênero mostra que a proporção de estudantes do sexo masculino (76,5%) com pressão arterial alterada superou a proporção de estudantes do sexo feminino (23,5%). A diferença de 53% entre os gêneros é estatisticamente significativa (teste binomial: valor-p = 0,049 < 0,05), indicando existência de evidência de que o sexo masculino seja mais acometido do que o sexo feminino na faixa etária em estudo em uma razão de 3 para 1, aproximadamente (tabela 3).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o aumento dos níveis pressóricos e o fato dos estudantes estarem matriculados em escolas públicas ou privadas (teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 0,464$ ; g.l. = 1; valor-p = 0,601).

Tabela 1 – Prevalência de HAS (n = 157)

Pressão arterial		Pressão arterial diastólica				Total
		Normal	Pré-Hipertensão	Hipertensão	Hipertensão Grave	
Pressão arterial sistólica	Normal	140	–	–	–	140
	Pré-hipertensão	3	5	–	–	8
	Hipertensão	–	1	2	–	3
	Hipertensão Grave	1	–	3	2	6
Total		144	6	5	2	157

Tabela 2 – Estimativa da proporção de estudantes com alteração da PA na população de Petrópolis – RJ (n = 157)

Pressão arterial sistêmica	Número de estudantes	Percentual	Estimativa populacional (I.C. 95%)
Normal	140	89,2	[84,3% ; 94,1%]
Alterada	17	10,8	[5,9% ; 15,7%]
Total	157	100,0	–

Tabela 3 – Análise das categorias de PA segundo o gênero (n = 157)

Pressão arterial sistêmica	Número total de alunos	Sexo			
		Masculino		Feminino	
		n	%	N	%
Alterada	17	13	18,1 IC(95%): 9,2% ; 27,0%	4	4,7 IC(95%): 0,2% ; 9,2%
Normal	140	59	81,9 IC(95%): 73,0% ; 90,8%	81	95,3 IC(95%): 90,8% ; 99,8%
Total	157	72	100,0	85	100,0

Um total de 49 estudantes (31,2%) registrou aumento do índice de massa corporal sendo 25 (15,9%) com sobrepeso e 24 (15,3%) com obesidade. A relação entre as categorias do índice de massa corporal e as categorias de pressão arterial indica que a obesidade e o nível de hipertensão grave estão moderadamente inter-relacionados de modo direto, no sentido que quanto mais alto o IMC mais alto o nível pressórico (teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 22,015$ ; g.l. = 2;  $p < 0,0001$ ). O coeficiente de correlação V de Cramér indica correlação moderada altamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre os níveis pressóricos e as categorias de IMC ( $V = 0,374$ ;  $p < 0,0001$ ) e a análise dos resíduos ajustados mostra forte contribuição do par de categorias pressão arterial alterada e obesidade para a relação entre as duas variáveis (resíduo ajustado igual 4,6), assim como do par pressão arterial normal e IMC eutrófico (resíduo ajustado igual 3,7). (Tabela 4)

Expressiva maioria dos indivíduos estudados (81,5%) apresentava histórico familiar de hipertensão arterial sistêmica. A análise desse histórico familiar positivo também se mostrou relacionada com significância estatística com a presença de alteração nos níveis pressóricos (teste exato de Fisher: valor-p = 0,044 < 0,05).

Aproximadamente um quarto (27,4%) dos indivíduos nunca havia aferido a pressão arterial, não havendo correlação estatística desse dado com o fato do estudante estar matriculado em escola pública ou privada. Já nos 12 meses que antecederam a pesquisa, cerca de dois quintos (41,4%) desses indivíduos também não tiveram suas pressões arteriais aferidas, com uma prevalência maior e estatisticamente significativa entre os alunos da escola privada (teste do qui-quadrado:  $\chi^2 = 4,075$ ; g.l. = 1; valor-p = 0,046).

## Discussão

A prevalência de hipertensão na infância e adolescência, relatada por diversos autores nacionais e estrangeiros, varia amplamente, de 1,2% a 13%, dependendo sobretudo da metodologia empregada, da faixa etária estudada, do número de medidas realizadas em cada visita, do número de visitas e do tempo total de acompanhamento.<sup>6,11,16</sup> O presente estudo identificou alterações dos níveis pressóricos sem distinção de sua gravidade em 10,8% (IC95% 5,9-15,7) da população de estudantes. Valores próximos foram encontrados em estudos nacionais, como os de Moura et al.,<sup>17</sup> em Maceió (9,41%, IC95% 7,8-11,02). Magliano et al.<sup>18</sup> identificaram através de meta-análise uma prevalência de 8,12% (IC95% 6,24-10,52%). Em outro estudo transversal realizado em indivíduos entre 17 e 19 anos na cidade do Rio de Janeiro por Correa Neto et al.,<sup>19</sup> identificou-se uma prevalência mais alta de 19,4% de alterações pressóricas com correlação estatisticamente significativa com a presença de sobrepeso e obesidade. Recentemente, Bloch et al.,<sup>20</sup> realizando um amplo estudo com representatividade nacional, mostraram que 9,6% (IC95% 9,0-10,3) dos adolescentes brasileiros que frequentam escolas em municípios com mais de 100 mil habitantes estão com pressão arterial elevada (pré-hipertensão ou hipertensão) com maior prevalência no sexo masculino.

Diversos são os fatores ambientais implicados com o desenvolvimento da HAS. Entre eles, o peso e o IMC são reconhecidos como os maiores determinantes de altos níveis de pressão arterial em crianças e adolescentes e a prevalência de obesidade severa nessa faixa etária tem crescido muito na última década.<sup>8,21-23</sup> Um estudo recente

Tabela 4 – Correlação entre níveis pressóricos elevados e IMC alterado (n = 157)

Presença de alteração na pressão arterial		Índice de massa corporal			Total
		Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade	
Normal	N	103	22	15	140
	Resíduo ajustado	3,7	-,2	-4,6	
Alterada	N	5	3	9	17
	Resíduo ajustado	-3,7	,2	4,6	
Total		108	25	24	157

realizado na Inglaterra por Skinner et al.,<sup>24</sup> abordando 8.579 crianças e adolescentes portadores de sobrepeso ou obesidade, demonstrou que quanto maior a gravidade da obesidade, maiores os níveis pressóricos desses pacientes, tanto sistólicos quanto diastólicos. Parker et al.,<sup>25</sup> também observaram uma associação estatisticamente significativa entre aumento do IMC e desenvolvimento de níveis pressóricos elevados em estudo realizado com 101.606 indivíduos entre três e dezessete anos nos Estados Unidos da América. Nesse mesmo estudo, observou-se que crianças e adolescentes obesos apresentavam risco duas vezes maior de desenvolvimento de HAS em relação a indivíduos com peso normal e aqueles com diagnóstico de obesidade severa apresentavam risco quatro vezes maior. Flechtner-Mors et al.,<sup>26</sup> identificaram prevalências de 22% de HAS e 8% de pré-hipertensão em crianças e adolescentes europeias portadoras de sobrepeso ou obesidade. Já no Brasil, Rosaneli et al.,<sup>10</sup> em estudo realizado em escolares entre 6 e 11 anos de idade no município de Maringá, identificaram uma prevalência de alterações pressóricas em 11,2% em crianças eutróficas, 20,6% naquelas com sobrepeso e 39,7% nas obesas.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as alterações do IMC (sobrepeso ou obesidade) e as categorias administrativas de ensino. A correlação dos dados referentes a níveis pressóricos elevados e IMC alterado indica que a obesidade e a pressão arterial alterada estão inter-relacionados de modo direto, no sentido de que quanto mais alto o IMC, mais alto o nível pressórico. Entre os indivíduos identificados como portadores de pressão arterial alterada, 70% também apresentavam alterações do IMC, sendo 17% com sobrepeso e 53% com obesidade.

Em adultos, a HAS é indiscutivelmente um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento

das doenças cardiovasculares, em particular para o desenvolvimento da doença arterial coronariana<sup>27</sup>. Reconhece-se que a doença na sua forma primária pode ter início em fases precoces da vida e que fatores genéticos desempenham determinante papel no seu desenvolvimento. Dessa forma, a existência de histórico familiar positivo para HAS demonstrou ter importantes implicações no surgimento dessa condição nos filhos.<sup>28</sup>

No presente estudo, considerou-se como histórico familiar positivo a presença de hipertensão arterial em pelo menos um indivíduo, sejam avós, pais ou irmãos. A expressiva maioria dos adolescentes (82,2%) apresentou esse histórico familiar positivo, sendo que todos (100%) que apresentaram níveis pressóricos alterados também possuíam histórico familiar positivo, demonstrando mais uma vez a importância desse fator no desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

Apesar da aferição da pressão arterial em crianças e adolescentes ser recomendada em toda avaliação clínica após os três anos, ou em situações especiais de risco antes desta idade, esse ainda não é um hábito na consulta pediátrica, deixando-se de diagnosticar muitos hipertensos. Esses dados indicam a necessidade de ações educacionais junto aos profissionais de saúde, fornecendo não somente informações científicas, mas também condições técnicas para uma abordagem mais ampla e segura do sistema cardiovascular desses pacientes. Levando-se em consideração que o diagnóstico de HAS é feito após constatação da presença de níveis pressóricos persistentemente elevados, é importante enfatizar a necessidade de aferições rotineiras da pressão arterial. Estudos como o de Negróni-Balasquide et al.,<sup>29</sup> observaram uma queda dos níveis pressóricos entre a primeira e a terceira medidas, indicando a possibilidade de diagnósticos errôneos em aferições únicas ou esporádicas.

Uma abordagem mais intensiva dos gestores e profissionais de saúde em relação ao diagnóstico da hipertensão arterial na infância e adolescência e a abordagem profilática, como o controle do sobrepeso e da obesidade e o estímulo à prática regular de exercícios físicos, pode determinar um decréscimo significativo do número de adultos hipertensos, com menores taxas de morbidade e mortalidade, gerando também importante redução nos elevados custos da saúde pública.

Como fatores limitadores do estudo, citamos a escolha das escolas participantes por conveniência, não sendo possível afirmar que a amostra seja representativa de toda a população de indivíduos entre dez e dezenove anos de idade da cidade de Petrópolis.

## Conclusão

Concluimos que um percentual não desprezível de pré-adolescentes e adolescentes estudantes de cinco grandes escolas do município de Petrópolis – RJ apresenta níveis pressóricos elevados, sendo mais frequente no sexo masculino em uma proporção de 3:1, sem relação estatisticamente significativa com as categorias administrativas de ensino.

Houve significância estatística entre a alteração dos níveis pressóricos e a presença de sobrepeso e obesidade, no sentido de que quanto mais alto o IMC, mais alto o nível pressórico. Identificou-se histórico familiar de

hipertensão arterial em todos os adolescentes com níveis pressóricos alterados.

Um número significativo dos adolescentes estudados nunca havia aferido a pressão arterial. Esse fato determina atraso na identificação e início do tratamento desses pacientes, quando indicado.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Figueirinha F. Obtenção de dados: Figueirinha F. Análise e interpretação dos dados: Figueirinha F. Análise estatística: Figueirinha F. Redação do manuscrito: Figueirinha F. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueirinha F, Haddad Herdy GVH. Supervisão/ como investigador principal: Figueirinha F.

## 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 Flavio Figueirinha e Gesmar Volga Haddad Herdy pela Universidade Federal Fluminense.

## Referências

1. 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):1-51.
2. Da Silva AC. Pressão arterial em crianças e adolescentes de Porto Alegre. [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
3. Kohlmann Jr O, Guimarães AC, Carvalho MH, Chaves Jr HC, Machado CA, Praxedes JN, et al; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Nefrologia. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43(4):257-86.
4. Salgado CM, Carvalhães JM. Hipertensão arterial na infância: *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(supl.1):S115-S24.
5. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. III Consenso brasileiro de Hipertensão Arterial, 1998. [Citado em 2016 fev 10]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/diretrizes>.
6. Oliveira RG, Carvalhães JM, Oliveira AD, Castro MD, Oliveira JS. Blood pressure in school children and adolescents - The Belo Horizonte study. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(4):256-66.
7. Ministério da Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Doenças Cardiovasculares no Brasil. Sistema único de Saúde. Brasília;1993.
8. Magalhães ME, Brandão AA, Pozzan R, Brandão AP. Hipertensão arterial em crianças e adolescentes. *Rev Bras Hipertens.* 2002;9(3):245-55.
9. Samuels J, Bell C, Samuel J, Swinford R. Management of hypertension in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(12):107.
10. Da Silva ACP. Pressão arterial em crianças e adolescentes de Porto Alegre (tese de mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005: 1-90.
11. Rosaneli CF, Baena CP, Auler F, Nakashima AT, Netto-Oliveira ER, Oliveira AB, et al. Elevated blood pressure and obesity in childhood: a cross-sectional evaluation of 4,609 schoolchildren. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):238-44.
12. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children; the Muscatine Study. *J Pediatr.* 1975;86(5):697-706.
13. Wincup PH, Cook DG, Shaper AG. Blood pressure measurement in children: the importance of cuff bladder size. *J Hypertens.* 1989;7(10):845-50.

14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnoses, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl):555-76.
15. Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Sistema único de Saúde. Brasília;2011.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.(IBGE). Cidades@. Rio de Janeiro;2014. [Citado em 2016 fev 13]. Disponível em: [www.cidades.ibge.gov.br/stras/home.php?lang=EN](http://www.cidades.ibge.gov.br/stras/home.php?lang=EN) <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=330390&search=rio-de-janeiro|petropolis>
17. Bastos HD, Macedo CS, Riyuzo MC. Blood pressure in the childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 1993;69:107-15.
18. Moura AA, Silva MA, Ferraz MR, Rivera IR. [Prevalence of high blood pressure in children and adolescents from the city of Maceió, Brazil]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(1):35-40.
19. Magliano ES, Guedes LG, Coutinho ES, Bloch KV. Prevalence of arterial hypertension among brazilian adolescents: sistematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13:833.
20. Corrêa-Neto VG, Sperandei S, Silva LA, Maranhão-Neto Gde A, Palma A. [Arterial hypertension among adolescents in Rio de Janeiro: prevalence and association with physical activity and obesity]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(6):1699-708.
21. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuscniir MC, Abreu GA, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50(supl 1):9s.
22. Lo JC, Chandra M, Sinaiko A, Daniels SR, Prineas RJ, Maring B, et al. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):3.
23. Brandão AP, Brandão AA, Araujo EM. The significance of physical development on blood pressure curve of children between 6 and 9 years of age and its relationship with familial aggregation. *J Hypertens Suppl*. 1989;7(1):S37-9.
24. Lima MC, Romaldini CC, Romaldini JH. Frequency of obesity and related risk factors among school children and adolescents in a low-income community: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(2):125-30.
25. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and sverity of obesity in children and Young adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-17.
26. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151662.
27. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W, et al: APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1587-94.
28. Davidson MD, Traum CI, Stone EJ, Wong, ND. Children and adolescents. In: Wong ND, Black HR, Gardin JM. (editors). *Preventive cardiology*. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 423-44.
29. Lauer RM. Role of family history and family testing in cardiovascular risk assessment. *Am J Med*. 1999;107(2A):14S-5S.
30. Negroni-Balasquide X, Bell CS, Samuel J, Samuels JA. Is one measurement enough to evaluate blood pressure among adolescents? A blood pressure screening experience in more than 9000 children with a subset comparison of auscultatory to Mercury measurements. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(2):95-100.

## ARTIGO DE REVISÃO

## Efeitos da Hipóxia na Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos Saudáveis: Uma Revisão Sistemática

### *Effects of Hypoxia on Heart Rate Variability in Healthy Individuals: A Systematic Review*

André Luiz Musmanno Branco Oliveira<sup>1,2</sup>, Philippe de Azeredo Rohan<sup>1,3</sup>, Thiago Rodrigues Gonçalves<sup>1,2</sup>, Pedro Paulo da Silva Soares<sup>1,2,3</sup>

Laboratório de Fisiologia do Exercício Experimental e Aplicada (LAFE-EA) – Universidade Federal Fluminense (UFF)<sup>1</sup>; Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares (PPGCCV) – Faculdade de Medicina (UFF)<sup>2</sup>; Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas - Departamento de Fisiologia e Farmacologia (UFF)<sup>3</sup>, Niterói, Rio de Janeiro – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A hipóxia é uma condição fisiológica que pode influenciar a modulação autonômica cardíaca, qual pode ser avaliada pelas flutuações espontâneas da frequência cardíaca, chamada de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Estudos têm reportado reduções ou manutenção da VFC em situação de hipóxia apresentando efeitos controversos. Há uma lacuna no conhecimento em relação às modificações da VFC durante a hipóxia.

**Objetivo:** Revisar sistematicamente estudos que investigaram os efeitos da hipóxia na VFC em adultos saudáveis e não aclimatados durante o repouso.

**Métodos:** A presente revisão sistemática foi realizada a partir da diretriz PRISMA. Os termos utilizados para a busca nas bases MEDLINE, SCOPUS, LILACS e EUROPE PMC foram: “heart rate variability” OR “cardiac autonomic modulation” OR “cardiac autonomic regulation” AND (hypoxia OR altitude) NOT intermitente NOT sleep. Os registros foram filtrados por espécie, idade e idiomas.

**Resultados:** Ao final da triagem e elegibilidade restaram 13 artigos para a síntese qualitativa.

**Discussão:** Os estudos utilizam protocolos experimentais variados que envolvem diferença na pressão barométrica, no nível de oxigênio, no tempo de exposição à hipóxia e no controle da frequência respiratória. Possivelmente a influência desses fatores e também a variação interindividual à hipóxia podem justificar diferentes respostas na VFC.

**Conclusão:** A partir dos estudos investigados, a hipóxia foi capaz de gerar uma queda na VFC, seja por retirada ou manutenção da modulação vagal, ou por predomínio simpático ou mesmo pela combinação dessas respostas em adultos saudáveis não aclimatados a hipóxia. Este efeito parece ser dependente do nível de altitude e da pressão barométrica. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):251-261)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca, Hipóxia, Altitude, Pressão Atmosférica, Sistema Nervoso Autônomo, Revisão.

### Abstract

**Background:** Hypoxia is a physiological condition that may affect the cardiac autonomic modulation, which can be assessed by spontaneous fluctuations in heart rate, known as heart rate variability (HRV). Studies have reported reductions or maintenance of HRV in hypoxic situation presenting controversial effects. There is a knowledge gap in relation to changes in HRV during hypoxia.

**Objective:** The aim of this study was to systematically review the effects of hypoxia on HRV in unacclimatized healthy adults at rest.

**Methods:** This systematic review was performed according to PRISMA guidelines. Search terms used in MEDLINE, SCOPUS, LILACS and EUROPE PMC database were: “heart rate variability” OR “cardiac autonomic modulation” OR “cardiac autonomic regulation” AND NOT intermitent NOT sleep (hypoxia OR altitude). Records were filtered by species, age group and language. Results: At the end of the screening and eligibility, 13 manuscripts remained for qualitative synthesis.

**Discussion:** The studies used different experimental protocols involving difference in barometric pressure, oxygen level, time of exposure to hypoxia and control of respiratory rate. Possibly the influence of these factors and also the interindividual variation to hypoxia may justify different responses in HRV.

**Conclusion:** Based on the investigated studies, hypoxia has been capable of generating a decrease in HRV, either by reduction or maintenance of vagal modulation, or by sympathetic predominance or even the combination of these responses in healthy adults unacclimatized to hypoxia. This effect appears to be dependent on altitude level and barometric pressure. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):251-261)

**Keywords:** Heart Rate, Hypoxia, Altitude, Atmospheric Pressure, Autonomic Nervous System, Review.

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

**Correspondência:** Pedro Paulo da Silva Soares

Rua Prof. Hernani Melo, 101, sala 304Y. CEP 24.210-130, São Domingos, Niterói, RJ – Brasil.  
Email: ppssoares@id.uff.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170035

Artigo recebido em 30/08/2016; revisado em 23/01/2017; aceito em 27/02/2017.

## Introdução

Diversas condições fisiológicas, como a hipóxia, podem exercer influência na modulação autonômica cardíaca.<sup>1</sup> Esta condição consiste em uma menor disponibilidade de oxigênio nos tecidos e pode ser causada durante a ascensão à altitude. Em grandes altitudes a hipóxia ocorre devido a uma menor pressão parcial de oxigênio no ambiente ( $PO_2$ ) quando comparado ao nível do mar. A redução da fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ), feita com equipamentos específicos, também leva a hipóxia, e tem sido utilizada para simular a altitude. Ambos os tipos de hipóxia reduzem a pressão parcial de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) levando a diminuição da saturação de oxigênio arterial ( $SaO_2$ ). Esses efeitos estimulam os quimiorreceptores periféricos a ajustar a ventilação pulmonar (VE) para assim tentar reestabelecer os níveis de oxigênio arterial.<sup>2</sup>

A respiração<sup>3</sup> e a atividade dos quimiorreceptores influenciam a modulação da frequência cardíaca (FC) durante a exposição à hipóxia.<sup>4</sup> Durante o repouso em normóxia a FC e a pressão arterial (PA) são moduladas momento a momento principalmente pelos barorreceptores do arco-aórtico e do seio carotídeo.<sup>5</sup> Entretanto, na exposição à hipóxia, os quimiorreceptores periféricos também atuam como reguladores da atividade autonômica resetando o controle barorreflexo da FC e da atividade simpática, permitindo níveis mais elevados de FC, PA e atividade vasoconstritora simpática, mas sem alterar a sensibilidade barorreflexa.<sup>4</sup>

O sistema nervoso autônomo (SNA) controla os batimentos cardíacos através dos ramos simpático e parassimpático ao nodo sinusal. Cada ramo exerce distintas funções, onde uma maior ativação simpática repercute em um aumento na FC, enquanto uma maior ativação parassimpática ou vagal leva a diminuição dos batimentos cardíacos.<sup>5</sup> A combinação desses mecanismos autonômicos e, também, mecanismos humorais modulam a FC. Uma ferramenta não invasiva amplamente utilizada para a avaliação da modulação autonômica cardíaca através de oscilações nos intervalos R-R é a variabilidade da FC (VFC).<sup>6,7</sup>

A VFC pode ser avaliada pelo domínio do tempo que utilizam a série temporal de intervalos RR e pelo domínio da frequência através do método espectral. Na análise pelo domínio do tempo,<sup>7</sup> os índices: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (rMSSD) e porcentagem

dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (pNN50) representam modulação parassimpática, enquanto o desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN) e o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais (SDANN) representam todos os componentes cíclicos relacionados a variabilidade durante o período de registro. No domínio da frequência,<sup>6,7</sup> obtido por análise espectral, os três principais índices utilizados são: muito baixa frequência (VLF: 0 – 0,04Hz) que embora não esteja muito definida a aplicação fisiológica, parece corresponder à influência dos sistemas termorregulatório e renina-angiotensina-aldosterona; o componente espectral de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15Hz) em repouso refere-se à modulação simpática e parassimpática, mas predominantemente simpática, tendo relação com a atividade tônica barorreflexa, e o componente espectral de alta frequência (HF: 0,15 – 0,40Hz) correspondendo a modulação vagal e respiratória. Os componentes obtidos por análise espectral podem ser descritos em valores absolutos ( $ms^2$ ), em unidades normalizadas, ou normalizados por logaritmo neperiano a partir dos valores absolutos.<sup>6,7</sup>

Embora muitos estudos tenham utilizado a VFC para avaliar a modulação autonômica cardíaca durante a hipóxia, os resultados se mostram controversos, sobretudo pelas diferenças presentes nos desenhos experimentais.<sup>3,8,9</sup> tais como o nível de altitude,<sup>10</sup> hipóxia em ambiente hipobárico (HH) ou normobárico (HN),<sup>11</sup> o tempo de exposição,<sup>12</sup> nativos ou não nativos em altitude<sup>13</sup> e estado de aclimação.<sup>14</sup> Além disso, outros fatores podem interferir na VFC mesmo em normóxia, como a frequência respiratória (FR), mudança na posição corporal,<sup>15,16</sup> capacidade física,<sup>17</sup> idade.<sup>18</sup> temperatura<sup>19</sup> que caso não controlados podem gerar conflitos nos resultados e prejudicar a interpretação do impacto da hipóxia na modulação da FC. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é revisar sistematicamente esse tema para esclarecer os efeitos da hipóxia na modulação autonômica cardíaca em jovens adultos saudáveis, não aclimatados durante condição de repouso.

## Métodos

Para a estruturação dos métodos empregados neste artigo foi utilizado como referência o PRISMA (*Preferred Reporting Items is Systematic reviews and Meta-Analyses*).<sup>20</sup>

## Tipos de participantes

Adultos saudáveis com idade entre 19-44 anos, não residentes de locais de altitude.

## Tipos de intervenções

Exposição aguda a hipóxia que tenham avaliado a modulação autonômica cardíaca por meio da VFC.

## Tipos de medidas investigadas

Os métodos nos domínios do tempo e da frequência foram escolhidos para melhor comparação dos resultados de VFC. Nos estudos selecionados foi considerado apenas a VFC antes e durante a exposição à hipóxia.

## Busca bibliográfica

Os estudos foram selecionados por dois pesquisadores separadamente e posteriormente discutidos em conjunto. Os estudos foram adquiridos nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SCOPUS e EUROPE PMC. Os termos de busca utilizados na base MEDLINE foram: *"heart rate variability" OR "cardiac autonomic modulation" OR "cardiac autonomic regulation" AND (hypoxia OR altitude) NOT intermittent NOT sleep*. Na base LILACS, SCOPUS e EUROPUBMED os termos foram: *("heart rate variability" OR "cardiac autonomic modulation" OR "cardiac autonomic regulation") AND (hypoxia OR altitude) AND NOT intermittent AND NOT sleep*, devido a diferença na utilização dos operadores booleanos. Foram selecionados esses termos para não incluir na busca artigos com apneia do sono ou hipóxia intermitente. No Medline foram utilizados filtros para idade entre 19 a 44 anos e estudos apenas com humanos. No Lilacs foi utilizado filtros para estudos relacionados à altitude e apenas com humanos. No Scopus foram utilizados filtros disponíveis para pesquisa apenas em artigos científicos e área de estudo: *"environmental science", "medicine" e "neuroscience"*. No Europe PMC não foram utilizados filtros de busca.

## Crítérios de inclusão

Foram incluídos os estudos em inglês, português e espanhol, somente com humanos saudáveis e não atletas, durante o repouso, que avaliaram como foco principalmente a modulação autonômica cardíaca por meio da VFC durante a exposição à hipóxia / altitude em ambiente de temperatura controlada. A fim de enriquecer a discussão foram incluídos estudos que utilizaram

ou não o controle da frequência respiratória e do CO<sub>2</sub> arterial. Estes estudos serão discutidos separadamente.

## Crítérios de exclusão

Os artigos que não utilizaram a VFC por dinâmica linear como método de avaliação da modulação autonômica cardíaca foram excluídos, bem como, estudos com crianças, fetos, recém-nascidos, idosos, atletas ou indivíduos com qualquer tipo de condição patológica, com animais, também aqueles que envolveram protocolos de hipóxia intermitente.

## Risco de Viés nos Estudos

Foi analisado se nos estudos, houve critérios para eleger a amostra. Se o método utilizado para a avaliação da modulação autonômica cardíaca foi a VFC durante a hipóxia.

## Resultados

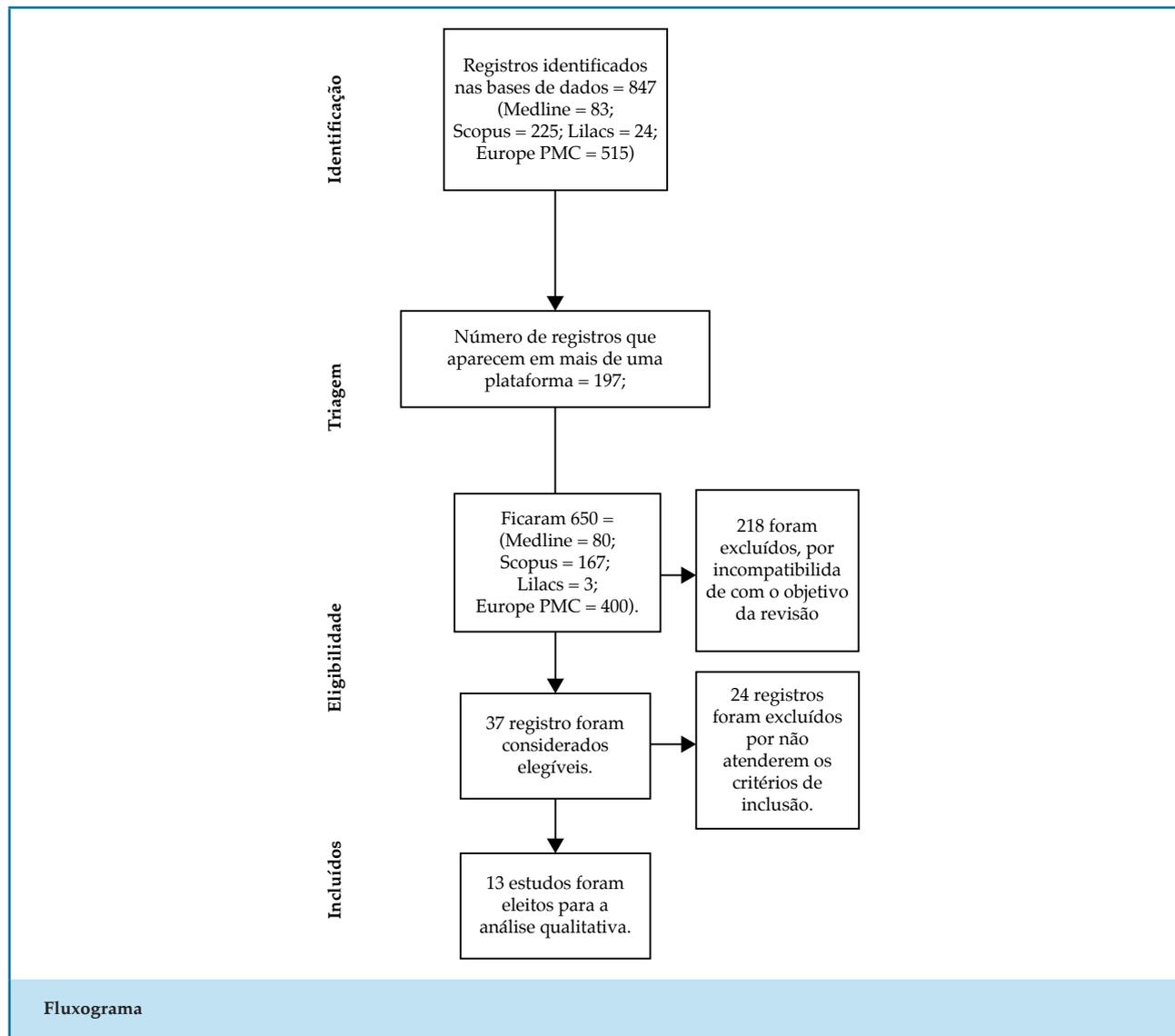
Em acordo com os critérios pré-determinados no presente estudo, inicialmente foram encontrados 1252 estudos (180 no Medline, 394 no Scopus, 163 no Lilacs, 515 no Europe PMC) na data de 16 de fevereiro de 2017. Após a aplicação dos filtros, restaram 847 estudos, sendo no Medline mantidos 83 artigos, 225 no Scopus, 24 no Lilacs e 515 no Europubmed, conforme o fluxograma:

A presente revisão se propôs a investigar estudos que avaliaram a VFC durante a exposição à hipóxia em sujeitos jovens saudáveis e não aclimatados. Embora os efeitos da hipóxia na modulação autonômica cardíaca sejam bem estudados,<sup>10,21,22</sup> mesmo após um rigoroso critério de seleção dos artigos, os protocolos experimentais são consideravelmente diferentes. Os resultados encontrados estão descritos na Tabela I.

## Discussão

### Fatores intervenientes da hipóxia na VFC

Entre os estudos selecionados, alguns apresentaram curta exposição à hipóxia, em torno de 6-15 minutos,<sup>8,11,21-25</sup> enquanto outros realizaram tempo mais prolongado, de uma a doze horas de exposição.<sup>4,12</sup> Além disso, os estudos utilizaram protocolos de ascensão gradual<sup>10,12,26</sup> ou por exposição repentina a hipóxia.<sup>8,11,20,22-26</sup> O tempo de permanência e tipo de ascensão à altitude



simulada puderam gerar diferentes respostas na modulação autonômica cardíaca conforme observado na tabela 1.<sup>12,27,28</sup> Da mesma forma, os diferentes níveis de oxigênio utilizados nos estudos, que variaram entre 19% a 9,6% da  $FiO_2$ <sup>10,21,23</sup> também parecem induzir a diferentes respostas na VFC.

A condição de hipóxia hipobárica (HH) ocorre em altitude real ou em câmaras de descompressão. Outra maneira de estudar os efeitos da hipóxia é através de simuladores que reduzem a  $FiO_2$ , entretanto, não alteram a pressão barométrica, conhecida como hipóxia normobárica (HN). Alguns estudos sugerem respostas e sintomas fisiológicos diferentes entre as condições de HH e HN para uma mesma pressão de oxigênio inspirada ( $PIO_2$ ).<sup>29,30</sup> Sendo assim, é possível que esse

fator seja interveniente na regulação da FC quando o nível de oxigênio da condição HN é similar a HH. Diferentes respostas na VFC foram observadas entre as condições de HH e HN por Basualto-Alárcon et al.,<sup>11</sup> em altitude simulada à ~3000m durante 15 minutos de exposição, indicando predomínio simpático apenas em HH. Entretanto, a  $SpO_2$  reduziu na mesma proporção em ambas as condições, outros estudos sugerem uma relação entre VFC e  $\Delta SpO_2$ .<sup>9,21,24</sup> Embora, estes estudos difiram no tipo de hipóxia, sendo um em ambiente hipobárico<sup>9</sup> e os outros em normobárico.<sup>21,24</sup> Além disso, outros estudos com em nível semelhante de hipóxia também observaram variadas respostas na modulação autonômica cardíaca tanto em HH<sup>26</sup> quanto em HN.<sup>10,23</sup> Embora ocorra uma tendência do balanço LF/HF aumentar durante a hipóxia, o componente LF aumentou e o HF se manteve, em HN

Tabela 1 – Classificação metodológica e resultados de VFC durante hipóxia

Autor /ano	Amostra	Intervenção	Frequência respiratória	Resultados (SpO <sub>2</sub> %)	Resultados (VFC) durante a hipóxia
Botek et al., <sup>21</sup> 2015	29 jovens saudáveis (26 ± 4,9) anos, moderadamente ativos	10 min de HN (FiO <sub>2</sub> = 9,6% ~6200m). Dois grupos: (RG) SpO <sub>2</sub> ≥ 72,2% ou (SG) ≤ 72,2%	Respiração controlada (12 ciclos/min)	RG (↓80,8 ± 7,0); SG (↓67,2 ± 2,9)	LnHF ↓ (RG e SG); LnHF (SG < RG); Ln LF/HF (↑ SG) e (↔ RG); Ln LF/HF (SG > RG); LFnu ↑ (SG); LFnu (SG > RG); HFnu ↓ (SG); HFnu (SG < RG)
Buchheit et al., <sup>8</sup> 2004	12 jovens saudáveis (30,9 ± 2,3) anos, moderadamente ativos	6 min de HN (11,5 % O <sub>2</sub> ~4800m)	Respiração espontânea	ΔSaO <sub>2</sub> (7,80 ± 0,59)	rMSSD ↓; SDNN ↔; LF ↔; HF ↓; LFnu e HFnu ↔
Iwasaki et al., <sup>10</sup> 2006	18 jovens saudáveis (22 ± 2) anos	HN (21%, 19%, 17%, 15% O <sub>2</sub> ). Dez min cada nível	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> 19% O <sub>2</sub> (↓97,4 ± 0,2); 17% O <sub>2</sub> (↓95,6 ± 0,3); 15% O <sub>2</sub> (↓92,4 ± 0,5)	LF ↔ (21%, 19% O <sub>2</sub> ); LF ↑ (17%, 15%); HF ↔ (21%, 19%, 17%, 15% O <sub>2</sub> ); LF/HF ↔ (21%, 19%, 17%); LF/HF ↑ (15%)
Zuzewicz et al., <sup>32</sup> 1999	6 indivíduos saudáveis (25-28) anos	Câmara HH 4500m. Seis períodos de avaliação de 30 min com intervalos de 4 horas. Situação controle (normóxia) em dia diferente	Respiração espontânea	Dado ausente	R-R ↓, SDNN ↓, pNN50 ↓, LF ↔, HF ↓, LF/HF ↔; (VFC no período diurno)
Zhang et al., <sup>26</sup> 2014	12 indivíduos saudáveis (29 ± 7) anos	Câmara HH 3000m e 4000m. Quinze min cada nível. Ascensão gradual (0-3000m; 3000-4000m)	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> (↓90 ± 3) 3000m; (↓84 ± 4) 4000m	LF ↓ (4000m); LF (4000 < 3000 e normóxia); HF ↓ (4000m); HF (4000 < 3000 e normóxia); LF/HF ↑ 4000m; LF/HF (4000m > normóxia)
Rupp et al., <sup>28</sup> 2013	11 homens jovens e saudáveis (29 ± 6) anos	HN (12% O <sub>2</sub> ~4000m) exposição repentina. Duas sessões de 4h em dias diferentes. Três min de baseline em normóxia, 4h de 21% ou 12% O <sub>2</sub> , 15 min recuperação. Temperatura (23 ± 1)°C e umidade (43 ± 9)%	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> ↓ e se estabilizou em ~85% após 20 min de exposição a hipóxia	R-R ↓ (em relação ao baseline e sessão controle); rMSSD ↔; pNN50 ↓ (em relação a sessão controle); LFnu ↑ e HFnu ↓ (em relação a sessão controle; e ao baseline a partir de 80 min); LF/HF ↑ (em relação ao baseline)
Basualto-Alarcón et al., <sup>11</sup> 2012	7 homens jovens e saudáveis (22,7 ± 5,8) anos	15min de exposição à câmara de HH 3000m e 15min de exposição à tenda de HN 3000m (dias diferentes)	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> ↓ tanto em HH (91,6 ± 4,2), quanto em HN (89,1 ± 3,8)	Em HH: rMSSD ↔; pNN50 ↔; LF% ↔; HF% ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑; Em HN: VFC ↔

Continua

## Continuação

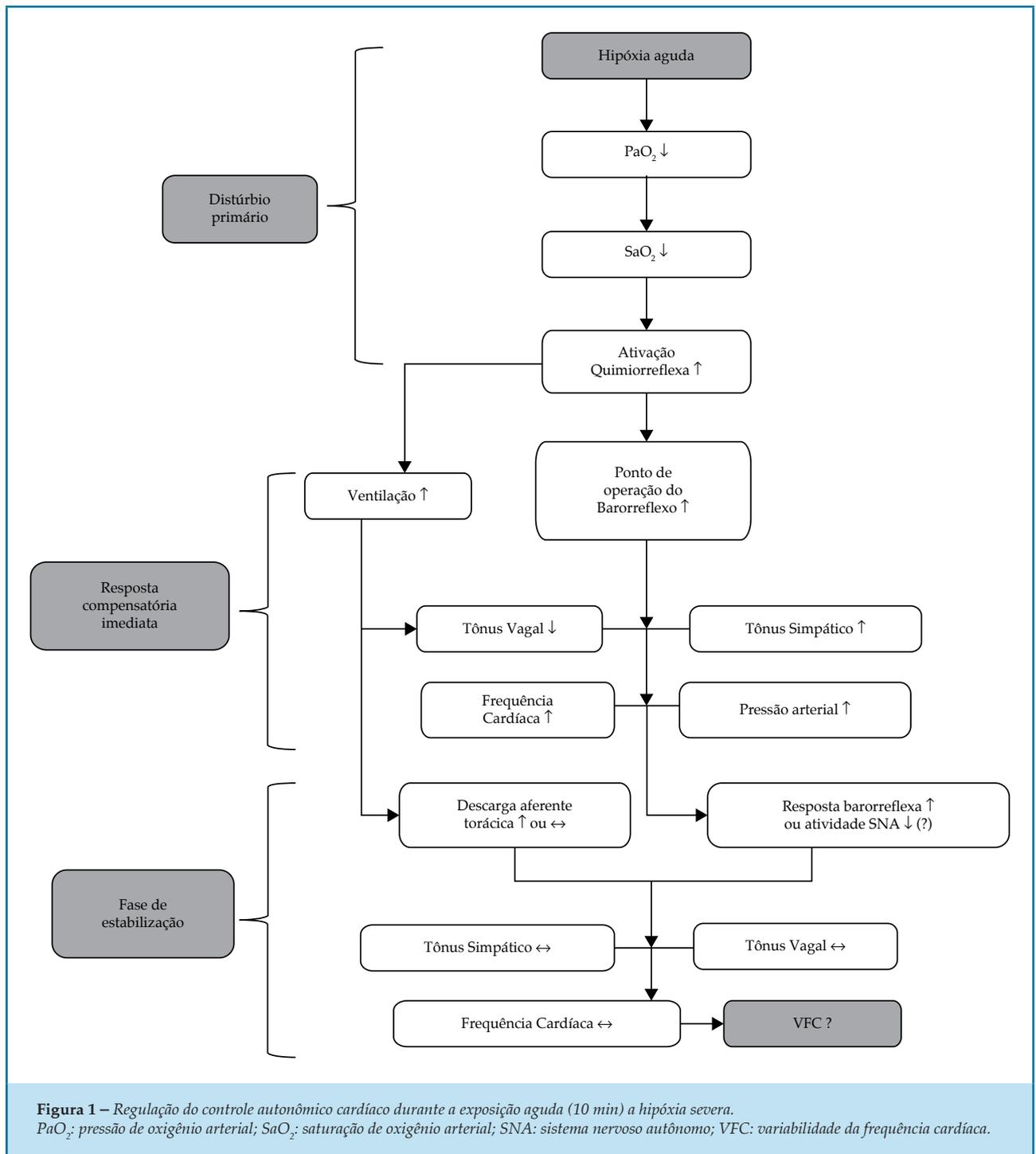
Bhaumik et al., <sup>14</sup> 2013	6 jovens militares saudáveis (24,83 ± 2,93) anos	HH (altitude real 3500m) após 48h e após 5 dias	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> ↓ após 2 dias (92,83 ± 0,47); ↓ após 5 dias (96,5 ± 0,22)	2º dia: LF ↔; HF ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑; 5º dia: LF ↔; HF ↓; LFnu ↔; HFnu ↔; LF/HF ↔
Guger et al., <sup>12</sup> 2008	10 homens saudáveis (21-33 anos)	Uma elevação para 4000m foi alcançada depois de 1 h e mantida durante 12 h em câmara HH	Respiração espontânea	Após 1h SpO <sub>2</sub> ↔; Após 5h SpO <sub>2</sub> ↓ (82,7 ± 6,8); e após 11h SpO <sub>2</sub> ↓ (84,9 ± 4,5)	Após 1h VFC ↔; Após 11h rMSSD ↓, SDANN ↓; SDNN ↓; LFnu ↑; HFnu ↓; LF/HF ↑
Giles et al., <sup>23</sup> 2016	11 homens fisicamente ativos (21,8 ± 0,9 anos)	Cinco visitas para 5 níveis de FiO <sub>2</sub> (20,3%; 17,4%; 14,5%; 12%; 9,8%) em HN, temperatura (20°C) e umidade 50%. O tempo de exposição foi de 10 min	Respiração espontânea registrada (FR = 15,6 ± 3,4; 16,2 ± 2,7; 14,8 ± 3,0; 12,4 ± 4,2; 12,9 ± 4,2 ciclos/min), respectivamente	SpO <sub>2</sub> = 20,3% FiO <sub>2</sub> (96,8 ± 2,1); 17,4% FiO <sub>2</sub> (95,8 ± 1,7); 14,5% FiO <sub>2</sub> (91,6 ± 1,7); 12% FiO <sub>2</sub> (84,1 ± 4,0); 9,8% FiO <sub>2</sub> (77,7 ± 5,8%)	SDNN ↔; LnrMSSD ↔; LnVLF ↔; LnLF ↔; LnHF ↔; LnLF/HF ↔ LFnu ↔; HFnu ↔ (em todas as condições). A FC ↑ e a LnTP ↓ apenas em 9,8% FiO <sub>2</sub>
Krejčí, et al., <sup>24</sup> 2016	29 jovens saudáveis (26 ± 4,9) anos, moderadamente ativos	10 min de HN (FiO <sub>2</sub> = 9,6% ~6200m) em posição supina	Respiração controlada (12 ciclos/min)	SpO <sub>2</sub> ↓ ao longo dos 10 min: (96,4 ± 2,3 no primeiro min e alcançando 71,9 ± 10% no décimo min) sem se estabilizar	ΔFC ↑ (a partir do 1 min); ΔLnrMSSD ↓ (a partir do 2º min); ΔLn SDNN ↓ e ΔLn SDNN/rMSSD ↑ (ambos a partir do 3º min);
Brown et al., <sup>22</sup> 2014	10 indivíduos saudáveis (22 – 42) anos	6 min de HN (FiO <sub>2</sub> = 10% ~5500m) em posição supina	Respiração espontânea	Dado ausente	FC ↑; LFnu ↔; HFnu ↔
Haddad et al., <sup>25</sup> 2012	10 homens saudáveis (32,7 ± 4) anos, fisicamente ativos	Em repouso: 10 min de HN (FiO <sub>2</sub> = 15,4% ~2400m) sentados. A temperatura (20-23°C)	Respiração espontânea	SpO <sub>2</sub> de repouso ausente	Em repouso: RR ↔; LnrMSSD ↔; Ln HF ↔; LF/HF ↔

HN: hipóxia normobárica; HH: hipóxia hipobárica; RG: grupo resistente a hipóxia; SG: grupo sensível a hipóxia; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; SpO<sub>2</sub>: saturação de pulso de oxigênio; ΔSaO<sub>2</sub>: delta de SpO<sub>2</sub>; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; R-R: batimento cardíaco em milissegundo (ms); TP: potência total; Ln TP: TP em logaritmo neperiano; VLF: potência de muito baixa frequência; Ln VLF: VLF em logaritmo neperiano; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; LF/HF: balanço simpato-vagal; LFnu: LF normalizado; HFnu: HF normalizado; LnHF: HF logaritmo neperiano; LnLF: LF logaritmo neperiano; Ln LF/HF: LF/HF logaritmo neperiano; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; SDANN: desvio padrão das médias dos intervalos RR normais; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms. Δ: delta ou diferença; SDNN/rMSSD – razão no domínio do tempo representando o balanço simpato-vagal.

com 15%O<sub>2</sub> ~2700m durante 10 min de exposição no estudo de Iwasaki et al.,<sup>10</sup> enquanto o LF e HF não se alteraram no estudo de Zhang et al.,<sup>26</sup> para o nível de altitude ~3000m em HH. Entretanto, no estudo de Giles et al.,<sup>23</sup> utilizando HN, a VFC não se alterou em hipóxia de 14,5% FiO<sub>2</sub> ~3000m.

O nível de hipóxia também gera diferentes respostas da VFC como observado nos estudos que realizaram esse tipo de comparação.<sup>10,23,26</sup> Os achados de Zhang et al.,<sup>26</sup> demonstram predominância de simpática (LF), com

redução vagal (HF) somente quando simulado 4000 m de altitude, não ocorrendo o mesmo no nível de 3000 m. Enquanto que Iwasaki et al.,<sup>10</sup> encontrou aumentos de LF e de balanço simpato-vagal (LF/HF) no nível de ~2700m. Os achados de Giles et al.,<sup>23</sup> demonstraram alterações na VFC pela queda do Ln TP somente em ~6000 m. No entanto, os protocolos empregados foram diferentes. Variadas respostas de VFC podem ser observadas em grandes altitudes,<sup>8,12,21,26,28</sup> altitudes moderadas<sup>11,14</sup> e altitudes menores.<sup>10</sup>



### Fatores intervenientes extrínsecos a hipóxia na VFC

Alguns fatores extrínsecos a hipóxia como idade, temperatura ambiente, exercício, estado de saúde, frequência respiratória, entre outros são algumas das variáveis que podem interferir na VFC.<sup>18,19,31</sup>

Por isso, poucos estudos puderam ser selecionados para comparações entre seus achados, uma vez que há uma grande variedade de protocolos experimentais para objetivos semelhantes. No entanto, o rigor metodológico para o controle destas variáveis nem sempre foi realizado.

## Exposição a Hipóxia e suas repercussões na VFC

Dos estudos selecionados, cinco apresentaram aumento no balanço simpátovagal estimado pela razão LF/HF<sup>10-12,26,28</sup>, após a exposição à hipóxia. Os estudos de Rupp et al.,<sup>28</sup> Basualto-Alarcón et al.,<sup>11</sup> e Guger et al.,<sup>12</sup> apresentaram aumento do componente LFnu e diminuição do HFnu, o que sugere predominância simpática, que corrobora com o encontrado por Iwasaki et al.,<sup>10</sup> e Zhang et al.,<sup>26</sup> Entretanto, a queda do LFms<sup>2</sup> e HFms<sup>2</sup> observados quando foi simulado 4000m de HH por Zhang et al.,<sup>26</sup> sugerem prejuízo na modulação autonômica cardíaca. Diferentemente do encontrado por Iwasaki et al.,<sup>10</sup> que observou manutenção da potencia espectral de HFms<sup>2</sup> e aumento de LFms<sup>2</sup>, demonstrando não ocorrer retirada vagal. No estudo de Guger et al.,<sup>12</sup> após onze horas de exposição a HH houve redução dos componentes rMSSD, SDANN e SDNN, indicando retirada vagal cardíaca.

Buchheit et al.,<sup>8</sup> Zuzewicz et al.,<sup>32</sup> e Giles et al.,<sup>12</sup> não encontraram diferença significativa no balanço simpátovagal em hipóxia. Entretanto, Buchheit et al.,<sup>8</sup> Zuzewicz et al.,<sup>32</sup> verificaram reduções em componentes no domínio do tempo. Buchheit et al.,<sup>8</sup> encontrou diminuição no índice rMSSD e HFms<sup>2</sup> e manutenção do SDNN e LFms<sup>2</sup>. Embora os índices no domínio do tempo e os absolutos no domínio da frequência indiquem retirada vagal, o mesmo não foi observado em unidades normalizadas. No estudo de Zuzewicz et al.,<sup>32</sup> houve uma queda nos intervalos R-R, SDNN, pNN50, HFms<sup>2</sup> e manutenção de LFms<sup>2</sup> e LF/HF, sugerindo também retirada vagal. No entanto, Giles et al.,<sup>23</sup> não encontraram mudanças nos índices de VFC em nível de HN semelhante aos estudos comparados. Os estudos utilizaram níveis de hipóxia semelhantes ~4800m, ~4500m e ~4450m, respectivamente, embora o tempo de exposição e a condição barométrica da hipóxia foram diferentes.

O estudo de Giles et al.,<sup>23</sup> experimentaram 5 diferentes níveis de oxigênio (20,3%; 17,4%; 14,5%; 12% e 9,8%) por dez minutos de exposição. Cada nível de oxigênio foi realizado em dias diferentes com intervalos de 24h entre as análises de forma randomizada. Observando os dados lineares de VFC, os autores não encontraram alterações nos componentes SDNN, rMSSD, VLF, LF e HF (Ln ou %) para todos os níveis de oxigênio. Entretanto, foi encontrado uma redução significativa na LnTP durante o nível mais severo (9,8% O<sub>2</sub> ~ 6000m de altitude simulada), indicando uma redução na modulação autonômica

cardíaca. Embora tenha sido feita a randomização, uma das limitações desse estudo é que não foram feitas medidas de reprodutibilidade da VFC para os diferentes níveis de FiO<sub>2</sub>. Este fato pode ser um possível fator de confusão para se estabelecer o efeito da hipóxia na VFC. Além disso, podem existir diferenças entre indivíduos bem condicionados fisicamente e os não condicionados. Embora não tenha sido observado aumento de LF e redução de HF, uma queda na LnTP pode indicar uma diminuição na modulação autonômica cardíaca. A queda da TP pode ser associada com eventos de risco cardíaco.<sup>33</sup> Embora, não se tenha ocorrido significância estatística para os índices Ln VLF, Ln LF e Ln HF, houve moderado tamanho de efeito em hipóxia severa (9,8% O<sub>2</sub>). Em um estudo<sup>24</sup> que analisou a dinâmica da VFC utilizando índices no domínio do tempo em seguimentos por minuto, incluindo o trecho transiente dos minutos iniciais da exposição repentina à HN (9,6% FiO<sub>2</sub> ~6200m) durante 10 min, encontrou que a modulação autonômica cardíaca responde de forma proporcional a redução da SpO<sub>2</sub>% nos primeiros cinco minutos de exposição a hipóxia severa. O ΔFC foi aumentando do primeiro minuto até o quarto, onde alcançou seu estado estável, enquanto o ΔLn rMSSD seguiu reduzindo do segundo minuto até o sexto, atingindo o estado estável. O ΔLn SDNN também foi decrescente a partir do terceiro minuto até o sexto e após isto se estabilizou. O ΔLn SDNN/rMSSD aumentou no terceiro e continuou até o quinto minuto, depois entrou também em estado estável. No entanto, a SpO<sub>2</sub> começou a reduzir a partir do primeiro minuto e continuou a reduzir até o décimo sem alcançar estado estável. Esses resultados indicam que no momento transiente ou minutos iniciais de exposição à hipóxia severa (9,6% FiO<sub>2</sub>) ocorrem retirada vagal, redução da modulação autonômica cardíaca e aumento da modulação simpática, ocorrendo de forma a seguir a queda da SpO<sub>2</sub>. Embora o estudo não tenha feito tal análise, os autores sugerem que a estimulação dos quimiorreceptores periféricos provavelmente se sobrepõe aos demais mecanismos de regulação autonômica nos cinco minutos iniciais da exposição a esse nível de hipóxia.<sup>24</sup> Após isso, sugerem duas possíveis vias, uma se trata de uma possível resposta barorreflexa podendo contrabalançar o distúrbio inicial, impedindo níveis muito elevados de FC<sup>31</sup> ou mesmo, na possibilidade da queda da SpO<sub>2</sub> abaixo de determinado limiar provocar uma alteração insignificante na atividade do SNA.<sup>24</sup> Embora a SpO<sub>2</sub> não tenha se estabilizado durante 10 min de exposição, o estudo de Rupp et al.,<sup>28</sup> indica a estabilização da SpO<sub>2</sub> somente após 20 minutos de exposição a um nível de 12% FiO<sub>2</sub> ~4000m, ou seja, menor do que o realizado por Krejčí et al.,<sup>24</sup>

Um único estudo<sup>21</sup> separou a amostra em dois grupos, os RG =  $SpO_2 \geq 72,2\%$  e os SG =  $SpO_2 \leq 72,2\%$ , além de controlar a FR e utilizar um nível de hipóxia extremo ~6200m. Nesse estudo de rápida exposição à HN, o grupo RG teve diminuição do LnHF porém com manutenção do Ln LF/HF. Enquanto o grupo SG teve redução do LnHF e HFnu, aumento do Ln LF/HF e LFnu. A diferença entre SG e RG (tabela 1) indica que a SG tem maior modulação simpática associada a uma menor modulação vagal durante a exposição à HN. No estudo de Brown et al.,<sup>22</sup> embora o nível de oxigênio utilizado foi de 10%  $FiO_2$  ~5500m e ser observado aumentos na FC, nos componentes LFnu e HFnu não foram encontradas diferenças em relação a condição de normóxia. Esse estudo realizou análise de seis minutos durante a normóxia (21%  $O_2$ ), hipercapnia (5%  $CO_2$ ) e hipóxia (10%  $O_2$ ) com intervalos de 5 minutos em normóxia entre as condições e em ordem randomizada. Foram analisados poucos índices de VFC nesse estudo, porém resultados semelhantes nos componentes LF e HF durante a exposição à hipóxia já foram reportados em outros estudos.<sup>23</sup> Além disso, durante a randomização em alguns indivíduos um possível efeito residual da condição de hipercapnia pode ter influenciado na condição posterior de hipóxia. Os dados de  $SpO_2$  não foram apresentados.

Haddad et al.,<sup>25</sup> teve como foco o impacto da hipóxia na reativação parassimpática cardíaca medida pela VFC após o exercício físico. No entanto, para a presente revisão, foram considerados apenas os índices de VFC em repouso. O trecho para análise foi considerado do 5º ao 10º min de exposição a 15,4%  $FiO_2$  ~2400m. Os índices de VFC apresentados não se alteraram significativamente. Sugerindo que a magnitude da hipóxia não foi suficiente provocar alterações na VFC durante o repouso. No entanto, foi suficiente para causar um atraso na reativação parassimpática cardíaca após o exercício submáximo. Além disso, a amostra deste estudo possuía boa capacidade física, o que por si só tende a responder com melhores ajustes na VFC frente a situações de estresse.<sup>17</sup> Os dados de  $SpO_2$  durante o repouso não foram apresentados.

O estudo de Bhaumik et al.,<sup>14</sup> utilizou um protocolo de aclimação à hipóxia, com avaliações após 48h e 5 dias, observando que no segundo dia ocorreu uma diminuição da modulação vagal associado à um aumento do componente LFnu, levando à um maior balanço simpátovagal. Entretanto, após o quinto dia, apesar de ainda haver redução no componente HFms<sup>2</sup>, ocorreu uma recuperação do balanço simpátovagal quando comparado à normóxia, sugerindo uma possível

adaptação autonômica induzida por aclimação. Embora o componente LFnu seja considerado como um marcador relacionado a modulação simpática cardíaca,<sup>7</sup> têm sido observado que o comportamento do LFnu em relação a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) se convergem em condições seletas e isso está também associado ao efeito da respiração.<sup>34</sup> Além disso, em hipóxia severa à ~10,5%  $O_2$ , o componente LFnu somente convergiu com a ANSM quando a respiração foi controlada ~20 ciclos/min, não ocorrendo o mesmo durante a respiração espontânea.<sup>34</sup>

Os efeitos da respiração sobre os reflexos autonômicos têm sido bem descritos por Bernardi et al.,<sup>3</sup> e geram repercussões nos índices de VFC demonstrando alterações nos componentes espectrais, principalmente devido as mudanças na FR.<sup>27</sup> Neste sentido, acreditamos que a mudança do padrão respiratório durante a exposição à hipóxia, pode repercutir na VFC. Além disso, a estimulação quimiorreflexa provocada por hipóxia também pode afetar o controle autonômico por ativação simpática a qual pode ser contrabalanceada, por exemplo, pela interação dos barorreceptores ou pelo efeito inibitório das fibras aferentes de estiramento pulmonar.<sup>35</sup> Portanto, é preciso mais estudos que explorem o registro da FR espontânea e controlada nos índices de VFC durante a exposição à hipóxia associado à responsividade interindividual e ao tempo de exposição. Além disso, embora já se saiba o efeito da hipercapnia na atividade simpática,<sup>36</sup> a influência deste estado, isolado e associado à hipóxia nos índices de VFC é outro fator que precisa ser mais bem compreendido.

Baseando-nos nas respostas de VFC observados nos estudos da presente revisão, propomos uma figura com uma descrição dos possíveis fenômenos fisiológicos relacionados ao controle autonômico cardíaco durante a exposição aguda a hipóxia severa. É importante observar que a figura apresenta apenas uma visão geral e superficial dos possíveis mecanismos em indivíduos saudáveis. No entanto, tais eventos podem sofrer variações por fatores como o nível de  $FiO_2$ , o tempo de exposição, a idade, a capacidade física, as variações interindividuais, a aclimação, além do exercício físico e mudanças posturais. Parte dos mecanismos apresentados ainda não está completamente elucidada.

## Conclusão

A presente revisão apresentou os principais estudos envolvendo a resposta da VFC durante a hipóxia aguda em indivíduos saudáveis. Em geral, a partir dos estudos

investigados pela presente revisão, a exposição à hipóxia é capaz de modificar a VFC podendo levar a diminuição da modulação autonômica cardíaca, seja por retirada ou manutenção da modulação vagal, ou por predomínio simpático, ou mesmo pela combinação dessas respostas. Entretanto, a magnitude da resposta a hipóxia em adultos saudáveis não aclimatados em condição de repouso, parece ser dependente principalmente do nível de altitude, tempo de exposição, variação interindividual e pressão barométrica.

### Limitações do estudo

O sistema cardiovascular em geral é vasto em suas funções e a modulação autonômica cardíaca tem por objetivo modular o comportamento dos batimentos cardíacos. O presente estudo limita-se a investigar a modulação autonômica cardíaca através da VFC, o qual é um método não invasivo e seletivo. Este método visa avaliar as flutuações espontâneas da frequência cardíaca por diversos cálculos matemáticos objetivando indicar o *drive* vagal, simpático e simpátovagal cardíaco. O presente estudo também se limita a estudar somente a hipóxia aguda abdicando dos efeitos da hipóxia crônica e intermitente na VFC. Além disso, o presente estudo incluiu somente indivíduos saudáveis e sua repercussão a exposição à hipóxia. Isto pode limitar uma possível compreensão dos efeitos da hipóxia na VFC em indivíduos não saudáveis, principalmente com patologias cardíacas. Entretanto, a presente revisão com indivíduos saudáveis torna-se primário na investigação dos efeitos

fisiológicos da hipóxia na VFC em seres humanos e pode avançar na investigação da interação cardiorrespiratória. Espera-se também que a presente revisão possa repercutir em futuros estudos e/ou revisões objetivando, além de indivíduos saudáveis, indivíduos não saudáveis como hipertensos, diabéticos, obesos e outros.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Obtenção de dados: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Análise e interpretação dos dados: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Redação do manuscrito: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira ALMB, Rohan PA, Gonçalves TR, Soares PPS.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CAPES e FAPERJ (E-26/110.166/2014).

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de André Luiz Musmanno Branco Oliveira pela Universidade Federal Fluminense.

### Referências

- Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90(3-4):317-25.
- West JB. Human responses to extreme altitudes. *Integr Comp Biol*. 2006;46(1):25-34.
- Bernardi L, Passino C, Wilmerding V, Dallam GM, Parker DL, Robergs RA, et al. Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude. *J Hypertens*. 2001;19(5):947-58.
- Halliwil JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):295-302.
- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):72A-84A.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-2.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Buchheit M, Richard R, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Brandenberger G, Simon C. Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int J Sports Med*. 2004;25(4):264-9.
- Saito S, Tanobe K, Yamada M, Nishihara F. Relationship between arterial oxygen saturation and heart rate variability at high altitudes. *Am J Emerg Med*. 2005;23(1):8-12.
- Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Saitoh T, Otsubo A, Shibata S. Cardiovascular regulation response to hypoxia during stepwise decreases from 21% to 15% inhaled oxygen. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77(10):1015-9.
- Basualto-Alarcon C, Rodas G, Galilea PA, Riera J, Pagés T, Ricart A, et al. Cardiorespiratory parameters during submaximal exercise under acute exposure to normobaric and hypobaric hypoxia. *Apunts Med Esport*. 2012;47(174):65-72.

12. Guger C, Krausert S, Domej W, Edlinger G, Tannheimer M. EEG, ECG and oxygen concentration changes from sea level to a simulated altitude of 4000 m and back to sea level. *Neurosci Lett.* 2008;442(2):123-7.
13. Perini R, Miseli S, Biancardi L, Veicsteinas A. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;73(6):521-8.
14. Bhaumik G, Dass D, Bhattacharyya D, Sharma YK, Singh SB. Heart rate variability changes during first week of acclimatization to 3500 m altitude in Indian military personnel. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2013;57(1):16-22.
15. Brown SJ, Raman A, Barnes MJ, Mündel T. Autonomic cardiovascular response to acute hypoxia and passive head-up tilting in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(7):1731-6.
16. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90(4):1826-31.
17. Gonçalves TR, Farinatti Pde T, Gurgel JL, da Silva Soares PP. Correlation between cardiac autonomic modulation in response to orthostatic stress and indicators of quality of life, physical capacity, and physical activity in healthy individuals. *J Strength Cond. Res.* 2015;29(5):1415-21.
18. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):H2233-9.
19. Yamamoto S, Iwamoto M, Inoue M, Harada N. Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *J Occup Health.* 2007;49(3):199-204.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
21. Botek M, Krejčí J, De Smet S, Gába A, McKune AJ. Heart rate variability and arterial oxygen saturation response during extreme normobaric hypoxia. *Auton Neurosci.* 2015;190:40-5.
22. Brown SJ, Barnes MJ, Mündel T. Effects of hypoxia and hypercapnia on human HRV and respiratory sinus arrhythmia. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(3):263-72.
23. Giles D, Kelly J, Draper N. Alterations in autonomic cardiac modulation in response to normobaric hypoxia. *Eur J Sport Sci.* 2016;16(8):1023-31.
24. Krejčí J, Botek M, McKune A. Dynamics of the heart rate variability and oxygen saturation response to acute normobaric hypoxia within the first 10 min of exposure. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016 Jul 6. [Epub ahead of print].
25. Haddad H, Mendez-Villanueva A, Bourdon PC, Buchheit M. Effect of acute hypoxia on post-exercise parasympathetic reactivation in healthy men. *Front Physiol.* 2012;3:289.
26. Zhang D, She J, Zhang Z, Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *Biomed Eng Online.* 2014;13:73.
27. Sasaki K, Maruiama R. Consciously controlled breathing decrease the high frequency component of heart rate variability by inhibiting cardiac parasympathetic nerve activity. *Tohoku J Exp Med.* 2014;233(3):155-63.
28. Rupp T, Leti T, Jubeau M, Millet GY, Bricout VA, Levy P, et al. Tissue deoxygenation kinetics induced by prolonged hypoxic exposure in healthy humans at rest. *J Biomed Opt.* 2013;18(9):095002.
29. Conkin J, Wessel JH 3<sup>rd</sup>. Critique of the equivalent air altitude model. *Aviat Space Environ Med.* 2008;79(10):975-82.
30. Savourey G, Launay JC, Besnard Y, Guinet A, Travers S. Normo and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(2):122-6.
31. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(5):565-73.
32. Zuzewicz K, Biernat B, Kempa G, Kwarecki K. Heart rate variability in exposure to high altitude hypoxia of short duration. *Int J Occup Saf Ergon.* 1999;5(3):337-46.
33. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
34. DeBeck LD, Petersen SR, Jones KE, Stickland MK. Heart rate variability and muscle sympathetic nerve activity response to acute stress: the effect of breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(1):R80-91.
35. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):377-84.
36. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(5):2095-100.

## Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações

### Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications

Amanda Sampaio Storch, João Dario de Mattos, Renata Alves, Iuri dos Santos Galdino, Helena Naly Miguens Rocha  
Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Introdução

O endotélio é a monocamada celular que reveste o interior dos vasos sanguíneos, incluindo artérias, veias e as câmaras do coração,<sup>1</sup> atuando como uma camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante.<sup>2</sup> Essas células são denominadas células endoteliais. O endotélio exerce função determinante no controle da homeostase vascular, participando da regulação de sinais intracelulares,<sup>1</sup> permeabilidade e tônus vascular,<sup>3</sup> cascata de coagulação e angiogênese,<sup>4</sup> entre outros. Uma das principais funções do endotélio é a liberação de substâncias frente a estímulos, que atuam de forma autócrina e/ou parácrina.<sup>2</sup> Dessa forma, agressões ao endotélio geram uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares (linfócitos, monócitos, plaquetas e células musculares lisas),<sup>5</sup> levando a um quadro de disfunção da célula endotelial, enrijecimento da parede vascular e formação da placa de aterosclerose.<sup>6</sup>

A disfunção endotelial é uma característica precoce chave no desenvolvimento e progressão da placa aterogênica e suas respectivas complicações. Essa condição é caracterizada por uma redução na biodisponibilidade de vasodilatadores derivados do endotélio, tais como o óxido nítrico (NO), e um aumento, relativo ou absoluto, da biodisponibilidade de vasoconstritores. Este desequilíbrio prejudica a vasodilatação dependente do endotélio, marca funcional que caracteriza a disfunção endotelial.<sup>7</sup>

No início da formação da placa ateromatosa, a disfunção endotelial pode ser caracterizada pelo

aumento na expressão e liberação de moléculas de adesão, entre elas, a selectina endotelial (E-selectina), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1). Essas moléculas são liberadas em resposta a estímulos de citocinas inflamatórias, de lipopolissacarídeos bacterianos ou de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox). Elas permitem a ligação célula-célula ou célula-matriz extracelular, levando à deposição de células espumosas no espaço subendotelial,<sup>8</sup> e aumento da espessura da parede do vaso, com redução ou até mesmo completa obstrução do lúmen vascular.<sup>9</sup>

A determinação da função da endotelial consiste na análise de sua responsividade a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores, permitindo o avanço no entendimento do desenvolvimento e progressão da aterosclerose e possíveis alvos terapêuticos.<sup>2</sup> Os métodos consistem em análises *in vitro*, como cultura de células endoteliais, e *in vivo*, como a dilatação mediada pelo fluxo (DMF), pletismografia por oclusão venosa (POV) ou dosagem de marcadores séricos. No entanto, nenhuma dessas técnicas atualmente é aplicada para diagnóstico clínico de disfunção endotelial, uma vez que elas são muito invasivas, caras ou difíceis de padronizar.<sup>1</sup>

A alteração da função endotelial precede as alterações ateroscleróticas morfológicas e pode contribuir para o desenvolvimento da lesão e das complicações clínicas finais. As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte natural no mundo, inclusive no Brasil. Dados recentes do DATASUS de 2014 apontaram que aproximadamente 30% dos registros de mortalidade nacional foram decorrentes de doenças cardiovasculares. Dessa forma, a pesquisa clínica, por meio das técnicas mencionadas acima, possibilita o melhor entendimento desse problema e permite que

### Palavras-chave

Endotélio Vascular, Função endotelial, Aterosclerose, Vasodilatação.

#### Correspondência: Amanda Sampaio Storch

Universidade Federal Fluminense - UFF  
Rua Professor Hernani Pires de Melo, 101 São Domingos, Niterói, RJ – Brasil  
E-mail: amandasstorch@gmail.com

novas oportunidades de prevenção e tratamento surjam, diminuindo a morbimortalidade e gastos públicos. O amplo conhecimento das ferramentas de avaliação da função endotelial pelos profissionais da área da saúde possibilita o aprimoramento das mesmas, tornando possível a translação da pesquisa clínica para efetiva aplicação na clínica médica.

A seguir, técnicas de avaliação da função endotelial serão descritas de acordo com últimos achados da literatura.

## Análises *in vitro*

### Cultura de células endoteliais

A cultura de células endoteliais é largamente descrita na literatura, principalmente em estudos que demonstram o efeito do estresse oxidativo e inflamação sobre os mecanismos de mobilização e proliferação dessas células *in vitro*.<sup>1</sup> O desenvolvimento da cultura de células endoteliais a partir de sangue periférico representa um importante passo nas pesquisas sobre células angiogênicas circulantes, uma vez que essas células passaram a ser isoladas para estudo.

Contudo, a utilização da cultura celular para avaliação da função endotelial apresenta prós e contras. A possibilidade do estudo de diferentes vias de sinalização intracelular permite que diversos ensaios sejam feitos, com diferentes objetivos. Por exemplo, a descoberta de marcadores de superfície, anticorpos monoclonais e *beads* magnéticas de imunoensaio facilitaram o processo de isolamento, quantificação e caracterização de células endoteliais. No entanto, essa técnica apresenta limitações em relação a alterações fenotípicas que as células sofrem dependendo do tempo de cultura e do meio utilizado, além de não estar completamente estabelecido como um modelo fiel ao *in vivo*.<sup>10</sup> Dessa forma, o protocolo para realização da cultura deve ser cuidadosamente estudado, uma vez que diferentes fatores de crescimento são conhecidos por estimular diferentes fenótipos nas células em proliferação.<sup>11</sup>

Devido à dificuldade em se estudar o endotélio *in vivo*, diversas técnicas *in vitro* foram desenvolvidas.<sup>12</sup> Dentre essas técnicas, as HUVECs (células endoteliais de veia umbilical humana) têm sido largamente utilizadas como fonte de células endoteliais humanas, uma vez que são livres de patógenos e fisiologicamente mais relevantes que a demais linhagens disponíveis.<sup>13</sup> Culturas primárias com essas células são capazes

de manter características nativas das células do endotélio, incluindo a expressão de marcadores de superfície específicos, além de vias de sinalização de intracelulares.<sup>14</sup>

Uma vez no meio de cultura, essas células apresentam padrão disperso na placa e após dias de incubação, passam a apresentar padrão confluyente, ocupando a maior parte do fundo da placa.<sup>15</sup> Quando a placa se apresenta completamente coberta, as células se agrupam e formam *tight junctions* (junções de oclusão); as células adquirem formato de paralelepípedo e se assemelham ao que ocorre *in vivo*.<sup>16</sup> HUVECs são usualmente utilizadas em pesquisas de biologia molecular, permitindo avanços no estudo da fisiopatologia da formação da placa de ateroma e dos mecanismos responsáveis pelo controle da angiogênese e vascularização das áreas danificadas.<sup>12,17</sup> Culturas de HUVECs possibilitam estudos de interação celular (resultando na análise de moléculas de adesão e citocinas), avaliação dos efeitos da taxa de cisalhamento e fluxo oscilatório na sinalização celular (de forma a reproduzir o fenômeno que ocorre no lúmen dos vasos), além de permitir a descoberta de receptores e fatores de transcrição que participam no desenvolvimento e progressão da disfunção endotelial.<sup>18-20</sup> No entanto, os resultados devem ser interpretados com cuidado devido às já mencionadas limitações da metodologia.

### Ensaio funcionais *in vitro*

Nas últimas décadas, ensaios funcionais *in vitro* vêm sendo utilizados para avaliação da função endotelial, como o banho de órgão e o registro miográfico, e se mostrado técnicas essenciais para a descoberta de fatores de relaxamento derivados do endotélio (EDRF), sendo o mais estudado entre eles, o óxido nítrico (NO).<sup>21</sup> Tais ensaios são importantes uma vez que nos permitem medir o relaxamento dependente do endotélio de alguns segmentos, em resposta a agonistas reconhecidos – acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio.<sup>22</sup>

O banho de órgão isolado é uma técnica *in vitro* que avalia a reatividade vascular em resposta a agonistas, gerando uma curva dose resposta utilizada para investigar alterações fisiológicas e farmacológicas de preparações biológicas isoladas de várias espécies (coelho, rato, etc). Tecidos e órgãos utilizados incluem: anéis ou tiras de artérias e veias, átrio, ventrículo ou músculo papilar, diafragma, *fundus* de estômago, intestino (duodeno, jejuno e íleo), traqueia, útero, entre outros. Esta técnica tem por função reproduzir um ambiente fisiológico adequado de

temperatura, aeração e nutrientes para análises dessas preparações. Ela é composta por uma aparelhagem que consiste de uma cuba de vidro de parede dupla que possui em seu interior uma câmara muscular, com capacidade variável entre 5 e 50 mL, conectada a uma serpentina helicoidal por onde desloca-se o líquido nutritivo. Esta serpentina helicoidal encontra-se banhada com água aquecida a 37°C, a qual é impulsionada por uma bomba de circulação. O órgão ou tecido isolado é mantido dentro da câmara muscular. Uma de suas extremidades é fixada em uma haste de vidro conectada a uma bomba de ar que proporciona aeração da solução nutritiva, e a outra extremidade, fixada a uma alavanca, é conectada a um transdutor de força por uma linha de algodão.<sup>23,24</sup>

A partir daí os experimentos envolvem adição de drogas em doses cumulativas à câmara muscular ou estimulação elétrica (quando o órgão é fixado entre dois eletrodos de platina conectados a um estimulador elétrico), que resultam na contração ou relaxamento do músculo em estudo. As mudanças de tensão são registradas em miógrafos (quimógrafos, fisiógrafos ou sistemas de aquisição digital),<sup>1</sup> os quais registram a intensidade e a cinética dos diferentes estágios da contração (velocidade, frequência ou decaimento). A partir dos resultados experimentais, curvas de resposta à dose ou ao estímulo são geradas.<sup>23</sup> Quando a curva dose-resposta desloca-se para a direita, significa que há um comprometimento da liberação de EDRF/NO pelo endotélio.<sup>25</sup>

Essa técnica é importante, pois proporciona o controle total do ambiente de experimentação (solução nutritiva, temperatura controlada, etc) e é capaz de isolar elementos da função endotelial usando, por exemplo, inibidores da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), como L-NAME. Outras vantagens do método incluem o preparo relativamente simples, o que permite múltiplas preparações simultaneamente; a possibilidade do uso de estimulação elétrica; e quantificação precisa da resposta.<sup>23</sup>

Uma desvantagem desse método é que sua utilização é restrita à experimentação animal, devido a considerações éticas que limitam a disponibilidade e a quantidade de amostras humanas e à variabilidade das respostas relacionadas com eventos controlados nos pacientes. Outra desvantagem seria a necessidade de utilizar um tamanho relativamente grande do tecido (> 1 mm de diâmetro), o que inviabiliza a avaliação de vasos com diâmetro menores.<sup>23</sup> Apesar de ser a metodologia mais amplamente utilizada para o estudo

da função endotelial em modelos animais, ela apresenta a limitação de não distinguir os fenômenos biológicos que ocorrem no lúmen e no exterior do vaso sanguíneo.

## Análises *in vivo*

### Dilatação mediada pelo fluxo (DMF)

Importantes evidências sugerem que a detecção da disfunção endotelial na artéria braquial atua como um importante indicador de disfunção endotelial sistêmica.<sup>26</sup> A função vascular pode ser medida de diversas formas, tanto com a utilização de técnicas invasivas como métodos não invasivos.<sup>27</sup>

As técnicas invasivas envolvem principalmente a administração intra-arterial de substâncias que promovem o aumento da liberação de NO que, por sua vez, induz a dilatação dos leitos vasculares investigados em indivíduos saudáveis. A observação de vasoconstrição nessas situações indica possível disfunção endotelial.<sup>28</sup> Todavia, por sua natureza invasiva, apresentam como desvantagem a dificuldade de utilização generalizada na população. Dessa forma, o desenvolvimento e a utilização de métodos não invasivos tornam-se mais práticos e acessíveis para determinação da função vascular.<sup>27</sup>

Dentre as inúmeras técnicas não invasivas de determinação da função vascular, uma que desponta como a mais utilizada e mais importante, combina o imageamento de artérias (principalmente da artéria braquial) em resposta a uma hiperemia reativa, induzindo aumento de fluxo local e esperada dilatação dependente de endotélio.<sup>22,27</sup> Nesta técnica, com auxílio de manguito pneumático ou torniquete, vasos distais da mão ou do antebraço são ocluídos por determinado tempo, seguido da liberação dos aparatos de oclusão. Essa liberação resultará em hiperemia reativa nos leitos vasculares distais e proximais, consequência de uma dilatação local, mediada pela liberação de alguns fatores, como o NO.<sup>29</sup> O aumento do fluxo nas artérias proximais, como a braquial, é resultado do aumento do estresse de cisalhamento e da dilatação induzida pelo NO.<sup>22</sup> A esta resposta, dá-se o nome de dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Classicamente, a técnica envolve o imageamento de artérias com auxílio de um ultrassom durante duas condições: durante o repouso (medidas basais) e durante a hiperemia reativa (após um período de 5 minutos de oclusão arterial).<sup>27,30</sup>

A DMF na artéria braquial é uma medida indireta de liberação do NO pelo endotélio a partir de um estímulo

transiente de fluxo sanguíneo.<sup>31</sup> A dependência da DMF pelo NO foi mostrada por meio da infusão intra-arterial de um inibidor específico da eNOS, a Ng-mono-metil-L-arginina (L-NMMA), que reduziu em aproximadamente 66% a dilatação arterial em resposta ao estresse de cisalhamento.<sup>32</sup>

Tem sido proposta uma relação proporcional entre a magnitude da dilatação mediada com a função endotelial.<sup>22</sup> Uma DMF prejudicada é considerada uma das primeiras manifestações potencialmente reversíveis de doença vascular, e pode resultar em uma importante medida do impacto de danos ao endotélio.<sup>33</sup> Além disso, a disfunção endotelial detectada pela DMF tem potencial em predizer um fator de risco mesmo na ausência de diagnóstico para doenças coronarianas.<sup>26,34</sup> Nesse sentido, a determinação da DMF tem sido proposta como uma técnica com potencial aplicabilidade clínica na identificação de fatores de risco para eventos cardiovasculares, mesmo em pacientes assintomáticos.<sup>35</sup>

A determinação da DMF tem capacidade de estratificar os indivíduos em baixo, moderado ou alto risco para futuros eventos cardiometabólicos.<sup>31</sup> Para Gokce et al.,<sup>36</sup> uma prejudicada DMF tem valor prognóstico a longo prazo e sugerem que a técnica pode ser utilizada na tomada de decisões terapêuticas sobre determinado paciente. Baseado nisso, estudos mostraram uma associação entre uma deficiente DMF com o aumento de fatores de riscos de eventos cardiovasculares.<sup>34-36</sup>

Sob perspectivas metodológicas, alguns cuidados devem ser levados em consideração durante a determinação da DMF. Por causa de variações na magnitude de dilatação entre períodos pós-prandiais, principalmente após refeições ricas em lipídeos e momentos de jejum ou, ainda, durante o ciclo menstrual, é recomendado que os estudos que investiguem a DMF sejam conduzidos com pacientes em jejum e mulheres na fase folicular do ciclo menstrual.<sup>33</sup>

Contudo, assim como outras técnicas, a avaliação da DMF apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Primeiramente, a falta de padronização e variações no posicionamento dos manguitos nos punhos/braços e nos diâmetros dos vasos dificultam a comparação dos resultados com outros achados. Além disso, em determinadas condições de doenças, o grau de hiperemia reativa pode sofrer variação mesmo sob estímulos similares. Ainda, alterações nas estruturas dos vasos sanguíneos e uma dilatação

prejudicada podem atuar como fatores limitantes durante a técnica de DMF.<sup>1</sup> Vale ressaltar que se trata de uma técnica altamente avaliador-dependente, o que pode levar a diferentes valores de DMF.

### Fluxometria por laser Doppler (FLD)

A fluxometria por laser Doppler (FLD) é uma excelente técnica para mensuração da microcirculação cutânea.<sup>37,38</sup> É baseada na medição do efeito doppler causado pela refração de uma luz emitida em frequência conhecida sobre as células vermelhas do sangue em movimentação.<sup>22</sup> A FLD é amplamente utilizada por se tratar de uma técnica não invasiva, simples de ser aplicada e por permitir medições contínuas.<sup>37</sup> FLD não determina diretamente o fluxo sanguíneo local, mas fornece um índice de perfusão cutânea.

Esta técnica é baseada na difusão e refração de um feixe de luz monocromática. O feixe de luz sofre mudanças em seu comprimento de onda (efeito doppler) quando se choca com células vermelhas sanguíneas que estão em constante movimentação.<sup>38</sup> A frequência e a magnitude da mudança do comprimento de onda do feixe de luz têm associação com a velocidade dos glóbulos vermelhos e com a quantidade dessas células. A maioria dos equipamentos utiliza um comprimento de onda de 780 nanômetros, suficientes para penetrar na pele de qualquer indivíduo, independentemente de cor ou saturação de oxigênio.<sup>38,39</sup>

Quando combinada a outras técnicas, como a infusão de substâncias vasoativas com efeito local, a iontoforese de pequenas moléculas carregadas ou técnicas que induzam hiperemia reativa, a FLD tem sido utilizada para determinação de mudanças na microcirculação da pele em tempo real.<sup>22</sup> Por exemplo, a administração intradérmica de ACh por iontoforese induz dilatação dependente de endotélio que combinada com a FLD permite quantificar o fluxo sanguíneo da região.<sup>40</sup>

A FLD apresenta boa precisão para quantificar rápidas alterações no fluxo sanguíneo cutâneo. Todavia, a heterogeneidade característica desse tecido, devido a diferenças em sua anatomia, promove uma variabilidade espacial, que contribui para uma relativa baixa qualidade na reprodutibilidade da técnica. Por outro lado, o uso de probes integrados auxilia na diminuição da variabilidade espacial, permitindo aumentos na reprodutibilidade.<sup>38</sup> Outra vantagem desta técnica é seu caráter não invasivo; mesmo quando acoplada à infusão intradérmica, a técnica é relativamente segura, dada a

pequena quantidade de droga infundida. Esta técnica apresenta menor complexidade do que a DMF, porém com um bom potencial de relevância clínica para testar a saúde vascular.<sup>22</sup>

### Pletismografia por oclusão venosa (POV)

A pletismografia por oclusão venosa (POV) começou a ser estudada há mais de 90 anos e o seu objetivo inicial era avaliar o fluxo sanguíneo em órgãos.<sup>41</sup> Atualmente, a POV vem sendo amplamente utilizada em estudos que investigam a função endotelial, avaliando a ação do sistema nervoso autônomo na regulação do fluxo sanguíneo, assim como a resposta vasodilatadora frente a estímulos diversos como, por exemplo, o exercício e o estresse mental.<sup>41,42</sup> Por ser um método de fácil aplicabilidade, a POV é muito utilizada no estudo da fisiologia vascular em humanos *in vivo*, tanto em indivíduos saudáveis quanto em diversas situações patológicas.<sup>43</sup>

O procedimento não invasivo de POV consiste na colocação de um manguito pneumático na porção superior do braço do indivíduo, e inflado a uma pressão inferior a pressão diastólica. Geralmente utiliza-se uma pressão em torno 40 mmHg, sendo o manguito inflado intermitentemente durante aproximadamente 10 segundos e desinflado por 5 segundos. Esse procedimento dura em torno de 2 a 3 minutos.<sup>44,45</sup>

A pressão gerada por essa manobra é suficiente para manter o fluxo arterial em direção ao antebraço, porém impossibilita o retorno venoso, o que acarreta no aumento do volume do membro. Tal aumento é linear e captado por meio de um sensor silástico (*strain gauge*) que é posicionado no ponto de maior volume do antebraço. Esse sensor é preenchido com mercúrio e é capaz de medir qualquer alteração no volume tecidual.<sup>43</sup>

O indivíduo em situação de repouso apresenta o fluxo sanguíneo no antebraço que se divide em, aproximadamente, 70% no músculo estriado esquelético e 30% na pele. A mão possui inúmeras comunicações arteriovenosas relacionadas à irrigação da pele. Para que isso não influencie na medida de fluxo no antebraço, é posicionado um manguito inferior em torno do punho é inflado a uma pressão supra sistólica momentos antes da medida.<sup>42,43,46,47</sup>

A variação no volume do membro proveniente da manobra é utilizada para avaliar a responsividade do vaso. Esse estímulo pode ser mecânico, promovendo hiperemia

reativa, ou por via química e invasiva, pela administração de substâncias vasoativas. A resposta prejudicada ou diminuída pode ser um indício de disfunção endotelial.<sup>48</sup> A disfunção endotelial é considerada um fator crítico no desenvolvimento, progressão e complicações para a doença arterial coronariana.<sup>49</sup> A função endotelial, quando preservada, funciona como um importante regulador de inflamação vascular e remodelamento.<sup>43,47,48,50</sup>

A vasodilatação endotélio-dependente pode ser mensurada por meio da hiperemia reativa que é estimulada por meio de um manguito posicionado no braço e inflado uma pressão supra sistólica conforme descrito acima. Esse estímulo induz a produção de vasodilatadores, principalmente NO, a partir da microvasculatura, aumentando a velocidade do fluxo. O estresse de cisalhamento provocado pelo atrito do sangue com a parede do vaso promove vasodilatação. Posteriormente, o manguito é liberado rapidamente e as variações nos vasos são medidas.<sup>50</sup> Outra forma de se medir essa resposta é por meio da infusão de ACh, que atua como agonista de receptores muscarínicos localizados no endotélio, e usada para avaliar vasodilatação dependente do endotélio. Geralmente são infundidas doses crescentes durante 5 minutos e a medida de fluxo sanguíneo no antebraço, dada por mL.100mL<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> tecidual, é verificada nos dois últimos minutos da infusão.<sup>43,47</sup>

Já a vasodilatação endotélio-independente é avaliada pela infusão de substâncias vasoativas precursoras de NO, como o nitroprussiato de sódio. Os *strain gauges* vão identificar a variação vascular confirmar se houve uma resposta adequada ou não. Quando a resposta condiz com o estímulo, podemos afirmar que a função endotelial está preservada.<sup>43</sup>

A POV, quando realizada de forma invasiva utilizando a infusão intra-arterial de substâncias vasoativas, é considerada como ferramenta padrão-ouro para a análise do comportamento vascular. Porém, isso inviabiliza a sua realização em grande escala na prática clínica.

### Velocidade de onda de pulso (VOP)

Ao fim da ejeção ventricular, é gerada uma onda de pressão que se propaga do coração para a periferia em determinada velocidade. A medida dessa velocidade é denominada velocidade de onda de pulso (VOP).<sup>51</sup> Alguns autores definem a VOP como a distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo necessário para percorrer tal distância, dada em metros/segundos.<sup>52</sup>

A VOP tem sido adotada como um importante marcador de risco cardiovascular.<sup>53</sup> Assim, quanto menor a VOP, mais elástico e saudável se encontra o vaso. Porém, quando o vaso apresenta um alto nível de rigidez, ocorre um aumento na propagação das ondas de pulso na artéria aorta e grandes vasos, além de causar um retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia.<sup>54</sup> A onda de pulso é normalmente refletida em qualquer ponto de descontinuidade da árvore arterial, causando uma onda retrógrada na aorta ascendente. Esse retorno antecipado, ainda no final da sístole, promove uma sobrecarga no trabalho cardíaco.<sup>51</sup>

A associação entre a rigidez arterial e fatores de risco como doença arterial coronariana, diabetes mellitus, hipertensão arterial, disfunção diastólica e idade já está bem estabelecida.<sup>51</sup> Um indivíduo jovem saudável apresenta valores reduzidos de VOP, porém, com o avançar da idade as propriedades elásticas dos vasos reduzem, aumentando os valores de VOP.<sup>55</sup> Ainda existem controvérsias quanto aos valores de VOP e risco cardiovascular, porém, valores maiores que 12 m/s são tidos como “ponto de corte”.<sup>51</sup>

Existem diferentes técnicas para mensuração da VOP, porém a forma estabelecida na literatura como padrão ouro é a relação carótida-femoral por expressar valores diretamente relacionados a artéria aorta e por ser um método não invasivo.<sup>56-58</sup> Essa técnica é realizada com o indivíduo em posição supina, e dois transdutores são posicionados, um na artéria carótida comum direita e outro na artéria femoral direita. A diferença de tempo entre o início da onda de pulso carotídeo e o início da onda de pulso femoral, e a medida da distância entre os transdutores são utilizados para calcular a VOP.<sup>51,57,58</sup>

Outro método amplamente recomendado para a análise das ondas de pulso é a tonometria de aplanção. Essa técnica é utilizada para estimar a onda de pressão aórtica a partir da onda de pressão na artéria carótida comum ou radial. O uso da tonometria da artéria radial é mais recomendado devido ao suporte da estrutura óssea no local, o que facilita a medida. Para a sua realização, é utilizado um transdutor posicionado na pele no local mais proeminente do vaso. Os sinais da onda pressão são captados pelo aparelho e posteriormente é aplicada uma função de transferência para calcular a onda de pressão da aorta.<sup>57</sup>

A rigidez arterial representa um forte indício de doença cardiovascular, o que justifica o uso da análise de onda de pulso na prática clínica, identificando

alterações nos vasos que possam estar diretamente relacionados à saúde vascular mesmo antes do aparecimento de sinais ou sintomas.<sup>58</sup>

Possíveis limitações da técnica estão relacionadas à existência de comorbidades associadas como síndrome metabólica, obesidade e diabetes, o que pode prejudicar o registro da onda de pressão femoral. Além disso, homens com obesidade abdominal e mulheres com grande volume do busto podem ocasionar erro na determinação da distância entre os pontos de medida.<sup>57</sup>

### Marcadores séricos de disfunção endotelial

Biomarcadores são ferramentas analíticas usadas para avaliar parâmetros biológicos. Em 2001, um grupo de trabalho do *National Institutes of Health* (NIH) padronizou a definição de biomarcador, ou marcadores biológicos, como “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas para uma intervenção terapêutica”. Atualmente, são utilizados como ferramenta para: 1) identificação de indivíduos sob alto risco; 2) diagnóstico rápido e preciso em condições de doença; 3) prognóstico e tratamento eficazes. Independentemente de sua finalidade, um biomarcador apresenta relevância clínica quando apresenta as seguintes características: precisão; padronização e reprodutibilidade; adequação ao paciente; fácil interpretação por clínicos; e alta sensibilidade e/ou especificidade pelo parâmetro que se propõe a identificar.<sup>59</sup>

O uso de biomarcadores séricos para avaliação da função endotelial apresenta vantagens devido à relativa simplicidade dos procedimentos e ao fato de que amostras de sangue venoso são amplamente utilizadas na rotina laboratorial. A utilização desses marcadores biológicos para avaliação do prognóstico e/ou diagnóstico de doenças vasculares ainda está em um estágio inicial de desenvolvimento, mas essa área de atuação apresenta um grande potencial.<sup>1</sup>

### Moléculas de adesão celular (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina)

As células endoteliais desempenham um papel chave no transporte de células e substratos metabólicos entre o sangue e o espaço intersticial, incluindo um complexo sistema de sinalização que regula respostas imunes inatas do leito vascular. Quando essas células são ativadas por estímulos pró-inflamatórios, tais como

endotoxinas bacterianas, interleucina 1B (IL-1B), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína C reativa (PCR), LDL-ox ou por forças hemodinâmicas relacionadas ao fluxo sanguíneo, a expressão de moléculas de adesão é aumentada e, portanto, são consideradas marcadores precoces de ativação endotelial e inflamação sistêmica.<sup>60</sup>

A migração transendotelial de leucócitos é regulada por moléculas de adesão celular solúveis, tais como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectinas. A ICAM-1 é membro da superfamília de imunoglobulinas e ligante para integrinas  $\beta 2$  de moléculas presentes em leucócitos<sup>61</sup> e é altamente expressa em células endoteliais e macrófagos subendoteliais.<sup>62</sup> A ICAM-1 participa da mediação de uma série de interações célula-célula, incluindo a adesão e transmigração de leucócitos na parede do endotélio vascular. Dados da literatura suportam a hipótese de que a expressão de ICAM-1 leva à ativação células endoteliais e a inflamação que, por sua vez, são passos importantes na iniciação e progressão da aterosclerose.<sup>63</sup>

A VCAM-1 também pertence à superfamília de imunoglobulinas e é um ligante do antígeno-4 muito tardio, uma  $\beta$ -integrina encontrada apenas na superfície de células mononucleares.<sup>64</sup> Sua expressão é predominantemente restrita a células endoteliais e células fusiformes ocasionais. De forma contrária a ICAM-1, que é produzida em baixos níveis, a VCAM-1 não é expressa no endotélio saudável.<sup>62</sup> Supõe-se que a expressão de VCAM-1 pode resultar da ativação endotelial, uma vez que aumenta o recrutamento local de monócitos e melhora a interação monócito-endotélio durante a iniciação da formação de lesões ateroscleróticas.<sup>65</sup>

A E-selectina, molécula pertence à família das lectinas do tipo C, é provavelmente a mais específica dentre os marcadores de ativação endotelial.<sup>66,67</sup> Sua expressão é restrita ao endotélio vascular e induzida por citocinas inflamatórias. Essa molécula de adesão desempenha um papel importante no recrutamento de leucócitos para o local da inflamação e, medeia a rolagem de leucócitos em vasos sanguíneos inflamados.<sup>67</sup>

### Marcadores inflamatórios

Ao longo dos últimos anos, evidências têm demonstrado que a inflamação está intimamente relacionada com a patogênese da aterosclerose e suas complicações. PCR, ligante de CD40 (CD40L), IL-18, proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), entre outros, são marcadores inflamatórios que resultam na ativação endotelial.<sup>68</sup> Fortes evidências científicas

indicam que a ativação inflamatória é uma importante via no desenvolvimento e progressão de aterosclerose. A cascata inflamatória está envolvida durante todo o processo de formação da placa aterosclerótica, desde as fases iniciais de disfunção endotelial até o desenvolvimento de síndromes coronárias agudas.<sup>69</sup>

### Interleucina-18 (IL-18)

A interleucina-18 (IL-18), membro da família de citocinas IL-1, é altamente expressa em placas ateroscleróticas e se localiza principalmente em macrófagos residentes nessas áreas. O aumento da expressão de IL-18 está associado diretamente ao desenvolvimento da disfunção endotelial, uma vez que essa interleucina promove aumento na expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular.<sup>68</sup>

### Proteína-C Reativa (PCR)

A PCR é pentraxina circulante composta de cinco subunidades idênticas dispostas na forma de um pentâmero cíclico, que desempenha um papel importante na resposta imune inata humana.<sup>70</sup> Pesquisas nos últimos 20 anos sugerem que a PCR pode apresentar capacidade pró-aterogênica e afetar diretamente a expressão de moléculas de adesão e a fibrinólise, atuando, assim no processo inflamatório em células endoteliais no desenvolvimento da disfunção endotelial.<sup>71-73</sup>

Esses estudos demonstram que a PCR promove ativação endotelial por meio da expressão de ICAM-1, VCAM-1, E-selectinas e MCP-1 e, ainda, ativa macrófagos que expressam citocinas e fatores teciduais, promovendo um aumento da absorção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) por outras lipoproteínas.<sup>73</sup> Verificou-se também que a PCR modula negativamente a produção de fatores vasoativos derivados do endotélio, principalmente o NO, principal controlador da homeostase vascular. Esse processo pode facilitar a ocorrência de apoptose nas células endoteliais e atenuar mecanismos compensatórios importantes para a angiogênese.<sup>71</sup>

Paralelamente, a PCR tem capacidade de acentuar a produção da endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor dependente do endotélio, e da IL-6, uma citocina pró-inflamatória chave.<sup>72</sup> Todos esses dados corroboram com a ideia de que a PCR é preditora de aterosclerose e morte vascular. Sua concentração sérica pode refletir a saúde endotelial, uma vez que essa proteína tem capacidade de alterar o fenótipo de células endoteliais

e, assim, contribuir para a formação da lesão, ruptura da placa e trombose coronária. Portanto, além de atuar como um biomarcador inflamatório, a PCR também é considerada um mediador de doença vascular.<sup>60</sup>

### Ligante de CD40 (CD40L)

O ligante CD40 (CD40L), que pode se apresentar na forma livre ou solúvel, é uma proteína transmembrana de tipo II que pertence à superfamília do TNF e compõe uma via fisiopatológica intimamente envolvida na inflamação e na aterogênese.<sup>74</sup> O CD40L origina-se principalmente de plaquetas que, apesar de serem essenciais para a hemostasia, também têm potencial para iniciar uma resposta inflamatória na parede vascular.<sup>75</sup> Uma vez ativadas, plaquetas prontamente expressam CD40L e o aparecimento dessa molécula em sua superfície induz as células endoteliais a secretar quimiocinas e expressar moléculas de adesão, promovendo, assim, o recrutamento e extravasamento de leucócitos no local da lesão.<sup>76</sup>

CD40L pode rapidamente desprender-se da membrana plaquetária, apresentando-se na forma solúvel. Ambas as formas têm atividade pró-trombótica e pró-inflamatória, aumentando a ativação e agregação plaquetária e a conjugação de plaquetas-leucócitos e leucócito-endotélio. Ainda, aumentam a libertação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio a partir de plaquetas estimuladas.<sup>77</sup> Resumindo, esse sistema de ativação de CD40L promove um estado inflamatório crônico na parede vascular e isso contribui para o desenvolvimento da disfunção endotelial, aterogênese e suas respectivas complicações.<sup>74</sup>

### Proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)

Uma vez aderidos à parede vascular devido à ação das moléculas de adesão celular, os monócitos migram do endotélio para a camada íntima, a mais interna da parede vascular. Essa migração de monócitos é mediada por um gradiente de concentração de MCP-1, a partir da interação dessa molécula com os receptores CCR2 de monócitos. Uma vez no interior da camada íntima, os monócitos desenvolvem-se em macrófagos e começam a expressar receptores antioxidantes, tais como SR-A, CD36 e LOX-1, que internalizam lipoproteínas modificadas. Essa internalização dá origem a macrófagos ou células espumosas que transportam lipídios, os quais caracterizam as lesões ateroscleróticas precoces.<sup>78</sup>

Estudos mostram que a MCP-1 induz o recrutamento de monócitos após lesão endotelial, e esse dano parece ser necessário para o aparecimento local dessa molécula e sua expressão sobre plaquetas aderentes. Portanto, a expressão de MCP-1 após a lesão vascular é um mecanismo altamente especializado, que desempenha um papel decisivo no remodelamento vascular em situações de injúria. A dosagem do seu nível plasmático pode refletir o grau de disfunção e comprometimento do endotélio vascular.<sup>78</sup>

### Células endoteliais circulantes (CEC) e micropartículas endoteliais (MPE)

A função endotelial reflete o balanço entre lesão e reparação do endotélio vascular. Essa relação levou ao desenvolvimento de ensaios para quantificar o descolamento das células endoteliais maduras e de micropartículas derivadas para representar o grau de dano. Células endoteliais circulantes (CEC), que se desprendem quando há ativação ou perda de integridade do endotélio vascular, podem ser medidas na circulação por citometria de fluxo ou microscopia de fluorescência. Uma vez iniciado o processo de apoptose endotelial, ocorre aumento abrupto da liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático, fazendo com que a membrana celular saia do estado repouso.<sup>54</sup> Dados da literatura sugerem que há uma relação direta entre o aumento do número CEC na circulação periférica e a extensão da lesão endotelial em pacientes com doença aterosclerótica e inflamação vascular.<sup>78</sup>

Micropartículas endoteliais (MPE) são pequenas vesículas formadas e liberadas pela membrana celular de CEC ativadas ou danificadas em resposta a ativação e/ou apoptose.<sup>78</sup> Ao se desprender de suas células de origem, as MPE carregam em sua superfície moléculas de adesão, enzimas e receptores, além de expressarem uma variedade de antígenos constitutivos,<sup>53</sup> e portanto, sua composição pode ser utilizada para caracterizar o estado da célula endotelial progenitora. Em condições normais, a ativação endotelial – quando o endotélio sai de seu estado basal e passa a expressar citocinas e moléculas de adesão, desencadeando mecanismos inflamatórios – mantém-se local, discreta e reversível, de forma que MPE circulantes são dificilmente encontradas. Já níveis elevados de MPE foram observados em uma variedade de condições associadas com a ativação endotelial ou à apoptose,<sup>66</sup> indicando que MPE estão diretamente relacionadas com a trombogênese e formação da placa de ateroma,<sup>55</sup> participando ainda nos processos de inflamação, dano vascular e angiogênese.<sup>54</sup>

## Mieloperoxidase (MPO) e espécies reativas de oxigênio (EROs)

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima membro da superfamília heme peroxidases, liberada por neutrófilos ativados, monócitos e macrófagos teciduais, que catalisam a formação de espécies reativas de oxigênio (EROS).<sup>60</sup> Além de sua importância no combate a doenças infecciosas, a MPO é cada vez mais reconhecida pelo seu papel no início e progressão da aterosclerose.<sup>7,79</sup> A MPO liga-se a glicosaminoglicanas nas paredes vasculares e, nessa circunstância, prejudica a liberação de NO derivada do endotélio e função endotelial local.<sup>7</sup>

Produtos da atividade das MPO, como ácido hipocloroso, radical tirosil e dióxido de nitrogênio, reagem com peróxido de hidrogênio e podem contribuir para a ocorrência de danos oxidativos em lipídeos e proteínas do organismo. Portanto, os dados da literatura corroboram a ideia de que níveis de MPO podem prever o desenvolvimento da disfunção endotelial e doença arterial coronariana, enquanto baixos níveis plasmáticos e determinados polimorfismos específicos de MPO foram descritos como cardioprotetores.<sup>60,79</sup>

Por sua vez, o estresse oxidativo pode promover a disfunção endotelial por uma série de mecanismos, mas a via predominante envolve a redução da biodisponibilidade de NO. Em determinadas circunstâncias, a produção crônica de EROs pode exceder a capacidade antioxidante enzimática e não enzimática e, conseqüentemente, ocorrer um aumento dos níveis de biomoléculas oxidadas e os possíveis danos teciduais associados. Evidências sugerem que o estresse oxidativo tem um papel central na aterogênese e que poderia desempenhar esse papel por meio do desenvolvimento e progressão da disfunção endotelial.<sup>66</sup>

## Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), também conhecido por fator de permeabilidade vascular, é amplamente conhecido por seu papel na angiogênese, estimulando a proliferação e migração de células endoteliais, além de aumentar a permeabilidade vascular. Esse fator é secretado por vários tipos celulares diferentes, incluindo as células endoteliais. VEGF liga-se principalmente a receptores tirosina-quinase de superfície celular denominados VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3.<sup>80</sup> Dentre esses receptores, o VEGFR-2 destaca-se no que diz respeito à avaliação da função endotelial, pois sua expressão é restrita às células do

endotélio vascular. Esse receptor desempenha um papel significativo na migração celular, vasodilatação dependente do endotélio e angiogênese.

A ativação de VEGFR-2 ocorre a partir da ligação com VEGF ou por aumento da taxa de cisalhamento do fluxo sanguíneo, que desencadeia uma cascata de sinalização e ativação das vias MEK-MAPK (proliferação e migração), PI3K-Akt (sobrevivência) e de Src e NOS (permeabilidade). Em adultos, VEGFR2 é fisiologicamente detectável em quantidades baixas na vasculatura e, em situações adversas (como crescimento tumoral, reparação de feridas e em doenças inflamatórias) participa do processo de revascularização local.<sup>80</sup>

## Outros

LDL-oxs são moléculas pró-inflamatórias e imunogênicas que podem afetar uma grande variedade de processos ateroscleróticos a partir de eventos precoces, tais como a expressão da molécula de adesão e ativação do sistema imunitário, até eventos posteriores, tais como a agregação plaquetária e desestabilização da placa aterosclerótica.<sup>7</sup> A LDL-ox é formada por processos oxidativos durante a migração das partículas de LDL na parede dos vasos sanguíneos e, recentemente, tem sido proposta como marcador de disfunção endotelial e aterogênese.<sup>68</sup>

Outro marcador da saúde endotelial são os ácidos graxos livres (AGLs). AGLs podem elevar os níveis de EROS a partir da produção de citocinas em células mononucleares. Além disso, podem induzir a ativação de vias pró-inflamatórias de NF- $\kappa$ B em células endoteliais humanas. Graças a essas características, os AGLs são considerados um biomarcador precoce para lesão endotelial e aterosclerose, apresentando implicações importantes para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.<sup>60</sup>

As conseqüências pró-coagulantes da ativação endotelial podem ser mensuradas por alterações no equilíbrio entre o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e do seu inibidor endógeno, o inibidor da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1). Além disso, o fator de von Willebrand, uma glicoproteína amplamente liberada pelo endotélio ativo, apresenta um papel adicional na ativação celular, na promoção da coagulação e na ativação de plaquetas. Além desses fatores, o fibrinogênio também pode ser considerado um biomarcador de função endotelial. Essa glicoproteína é sintetizada principalmente nas células hepáticas e em

megacariócitos, e pode se ligar a proteínas da superfície da glicoproteína (GP) IIb / IIIa, criando pontes entre as plaquetas. O fibrinogênio estimula a migração de células de músculo liso, promove a agregação de plaquetas e aumenta a viscosidade no sangue e, portanto, é associado com o desenvolvimento inicial da aterosclerose.<sup>66</sup>

## Conclusão

Evidências mostram a importância da disfunção endotelial para o desenvolvimento e progressão das doenças cardiovasculares. Inúmeros são os métodos para investigação da função da endotelial, sendo estes *in vivo* ou *in vitro*, invasivos ou não invasivos. Vale ressaltar que essas técnicas são amplamente utilizadas no âmbito da pesquisa clínica, porém os mesmos ainda não são utilizados em diagnósticos, por serem muito invasivas, muito caras ou difíceis de serem padronizadas. Ressaltamos, assim, a importância de mais estudos e investimentos na área a fim de torná-las aplicáveis na prática clínica e, com isso, minimizar problemas de saúde pública relacionados a doenças cardiovasculares, por meio do diagnóstico precoce de disfunção endotelial.

## Limitações

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura narrativa e, portanto, não apresenta uma metodologia de confecção estabelecida e reprodutível, ficando a cargo dos autores a identificação e seleção de estudos, sua análise e interpretação. Porém, ressalta-se que o objetivo dessa revisão é fornecer uma atualização sobre os métodos atualmente utilizados para avaliar

função endotelial, e apontar novas perspectivas nessa área do conhecimento.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Laboratório de Ciências do Exercício (LACE) da Universidade Federal Fluminense (UFF) por todo suporte dado durante a elaboração do presente estudo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM. Obtenção de dados: Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM. Análise e interpretação dos dados: Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM. Redação do manuscrito: Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Storch AS, Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HNM.

## Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por CAPES, FAPERJ, CNPq.

## Vinculação Acadêmica

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

## Referências

1. Le Brocq M, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(9):1631-74.
2. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054-9.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
4. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992;359(6398):843-5.
5. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-60.
6. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801896.
7. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep*. 2007;7(4):257-64.
8. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 1993;171(3):223-9.
9. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(6):1298-303.
10. Relou IA, Damen CA, van der Schaft DW, Groenewegen G, Griffioen AW. Effect of culture conditions on endothelial cell growth and responsiveness. *Tissue Cell*. 1998;30(5):525-30.

11. Ingram DA, Caplice NM, Yoder MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood*. 2005;106(5):1525-31.
12. Farcas MA, Rouleau L, Fraser R, Leask RL. The development of 3-D, in vitro, endothelial culture models for the study of coronary artery disease. *Biomed Eng Online*. 2009 Oct 28;8:30.
13. Marin V, Kaplanski G, Gres S, Farnarier C, Bongrand P. Endothelial cell culture: protocol to obtain and cultivate human umbilical endothelial cells. *J Immunol Methods*. 2001;254(1-2):183-90.
14. Park HJ, Zhang Y, Georgescu SP, Johnson KL, Kong D, Galper JB. Human umbilical vein endothelial cells and human dermal microvascular endothelial cells offer new insights into the relationship between lipid metabolism and angiogenesis. *Stem Cell Rev*. 2006;2(2):93-102.
15. Geerts WJ, Vocking K, Schoonen N, Haarbosch L, van Donselaar EG, Regan-Klapisz E, et al. Cobblestone HUVECs: a human model system for studying primary ciliogenesis. *J Struct Biol*. 2011;176(3):350-9.
16. Regan-Klapisz E, Krouwer V, Langelaar-Makkinje M, Nallan L, Gelb M, Gerritsen H, et al. Golgi-associated cPLA2alpha regulates endothelial cell-cell junction integrity by controlling the trafficking of transmembrane junction proteins. *Mol Biol Cell*. 2009;20(19):4225-34.
17. Zhang W, DeMattia JA, Song H, Couldwell WT. Communication between malignant glioma cells and vascular endothelial cells through gap junctions. *J Neurosurg*. 2003;98(4):846-53.
18. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA Jr, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science*. 1989;243(4895):1160-5.
19. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(41):14871-6.
20. Parmar KM, Larman HB, Dai G, Zhang Y, Wang ET, Moorthy SN, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest*. 2006;116(1):49-58.
21. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;232(3):708-16.
22. Brocq ML, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(9):1631-74.
23. Musial DC, da Silva Jr ED. A técnica de banho de órgão isolado para estudos farmacológicos. *SaBios-Rev Saúde Biol*. 2015;10(2):86-9.
24. Pharmacological experiments on isolated preparations. Edinburgh: University of Edinburgh. Dept. Pharmacology/Churchill Livingstone; 1970.
25. Evora P, Pearson P, Secombe J, Discigil B, Schaff H. Experimental methods in the study of endothelial function. *Arq Bras Cardiol*. 1996;66(5):291-7.
26. Kizhakekuttu TJ, Gutterman DD, Phillips SA, Jurva JW, Arthur EI, Das E, et al. Measuring FMD in the brachial artery: how important is QRS gating? *J Appl Physiol*. 2010;109(4):959-65.
27. Celermajer DS, Sorensen K, Gooch V, Sullivan I, Lloyd J, Deanfield J, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
28. Raitakari OT, Celermajer DS. Research methods in human cardiovascular pharmacology edited by Dr S. Maxwell and Prof. D. Webb flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):397-404.
29. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuille C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-9.
30. Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep*. 2006;58(Suppl 1):3-7.
31. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(6):502-9.
32. Ghiadoni L, Versari D, Magagna A, Kardasz I, Plantinga Y, Giannarelli C, et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *J Hypertens*. 2007;25(2):361-6.
33. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74(3):247-53.
34. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):616-23.
35. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):197-203.
36. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1769-75.
37. Eun HC. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry. *Clin Dermatol*. 1995;13(4):337-47.
38. Roustif M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373-84.
39. Zijlstra W, Buursma A, Meeuwssen-Van der Roest W. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem*. 1991;37(9):1633-8.
40. Farkas K, Kolossváry E, Járvi Z, Nemcsik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):97-102.
41. Joyner MJ, Dietz NM, Shepherd JT. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. *J Appl Physiol*. 2001;91(6):2431-41.
42. Munhoz RT, Negrão CE, Barretto ACP, Ochiai ME, Cardoso JN, Morgado PC, et al. Microneurografia e pletismografia de oclusão venosa na insuficiência cardíaca: correlação com prognóstico. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(1):46-53.
43. Kraemer-Aguiar LG, de Miranda ML, Bottino DA, Lima RdA, de Souza MdGC, de Moura Balarini M, et al. Increment of body mass index is positively correlated with worsening of endothelium-dependent and independent changes in forearm blood flow. *Front Physiol*. 2015 Aug 11;6:223.
44. Oyama J-i, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ J*. 2010;74(3):578-88.
45. Strachan FE, Newby DE, Sciberras DG, McCrea JB, Goldberg MR, Webb DJ. Repeatability of local forearm vasoconstriction to endothelin-1 measured by venous occlusion plethysmography. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(4):386-94.
46. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(6):631-46.
47. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension : a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001;104(5):511-4.

48. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89.
49. Reriani MK, Dunlay SM, Gupta B, West CP, Rihal CS, Lerman LO, et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(5):704-16.
50. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *J Hum Hypertens.* 2014;28(5):303-9.
51. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(1):59-62.
52. Rocha E. Velocidade da onda de pulso arterial: um marcador da rigidez arterial e a sua aplicabilidade na prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(9):699-702.
53. Pereira T, Maldonado J, Polónia J, Silva JA, Morais J, Marques M, et al. Definição de valores de referência da velocidade da onda de pulso arterial numa população portuguesa: uma sub-análise do projecto EDIVA. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(9):691-8.
54. Ribeiro FA, Thoen RH, Köhler I, Danzmann LC, Torres MAR. Síndrome metabólica: complacência arterial e a velocidade de onda de pulso. *Rev AMRIGS.* 2012;56(1):75-80.
55. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol.* 2000;25(5):303-67.
56. Petersen K, Blanch N, Keogh J, Clifton P. Weight loss, dietary intake and pulse wave velocity. *Pulse.* 2015;3(2):134-40.
57. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
58. Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *Vasa.* 2015;44:341-8.
59. Group. BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
60. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Thromb Res.* 2012;130(Suppl 1):S12-5.
61. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(9):1379-86.
62. de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):423-6.
63. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998;351(9096):88-92.
64. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1607-38.
65. Li H, Cybulsky MI, Gimbone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(2):197-204.
66. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-95.
67. Hidalgo A, Peired AJ, Wild MK, Vestweber D, Frenette PS. Complete identification of E-selectin ligands on neutrophils reveals distinct functions of PSGL-1, ESL-1, and CD44. *Immunity.* 2007;26(4):477-89.
68. Straface E, Lista P, Gambardella L, Franconi F, Malorni W. Gender-specific features of plasmatic and circulating cell alterations as risk factors in cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):665-74.
69. Centurión OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(2):119-28.
70. TW DC. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 2000;32(4):274-8.
71. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106(8):913-9.
72. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105(16):1890-6.
73. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation.* 2003;107(3):370-1.
74. Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2011;43(5):331-40.
75. Wenzel F, Baertl A, Zimmermann N, Hohlfeld T, Giers G, Oldenburg JA, R. Different behaviour of soluble CD40L concentrations can be reflected by variations of preanalytical conditions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):417-22.
76. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature.* 1998;391(6667):591-4.
77. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, Tanriverdi K, Freedman JE. CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(11):2428-34.
78. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003;108(16):1917-23.
79. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(11A):9P-17P.
80. Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar CR, Dewerchin M, Carmeliet P. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):439-54.

## Relato de Caso: Endocardite de Septo Interatrial Relacionada a Cateter Causada por Cândida Parapsilosis

**Case Report: Catheter-Related Interatrial Septum Endocarditis Caused by Candida Parapsilosis**

Gustavo Neves de Araújo,<sup>1,2</sup> Felipe H. Valle,<sup>1,2</sup> Douglas M. Freitas,<sup>1,2</sup> Felipe Martins Lampa,<sup>1,2</sup> Miguel Gus,<sup>1,2</sup> Luis E. Rohde<sup>1,2</sup>

Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>1</sup>, Divisão de Cardiologia; Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, RS – Brasil

### Introdução

Pacientes com insuficiência renal crônica em estágio avançado sem fístula arteriovenosa maturada necessitam, frequentemente, de acesso venoso central para diálise. Mais de 15% dos pacientes que utilizam esses cateteres têm complicações como infecções, punção arterial, trombose e pneumotórax.<sup>1</sup> A endocardite infecciosa (EI) é uma rara e grave complicação com alto índice de mortalidade. A endocardite do lado direito não é comum devido à baixa pressão hemodinâmica, mas pacientes com cateter venoso central apresentam maior risco.<sup>2</sup> A abordagem terapêutica correta em casos em que não há envolvimento valvar ainda não está bem definida. Aqui relatamos um caso de endocardite do septo interatrial causada por cândida sp., relacionada ao uso prolongado de cateter.

### Relato do Caso

Uma paciente de diálise crônica de 49 anos, com cateter tunelizado devido a diversos episódios de disfunção da fístula arteriovenosa, foi encaminhada da clínica de diálise para o pronto atendimento. A paciente havia apresentado, na semana anterior, febre e calafrios durante sessões de diálise. Também apresentava dispneia, tosse seca e náusea.

No momento da internação, a paciente tinha um cateter venoso na veia subclávia direita com sinais flogísticos. O exame cardiovascular mostrou-se normal,

sem sopro. Não foram achadas outras informações relevantes no exame físico.

O exame de sangue apresentou alterações no CBC (hemoglobina 9,6 mg/dL, leucócitos 3400 – 8,5% de formas imaturas) e testes inflamatórios positivos (proteína C reativa 26,2 mg/dL, valor de referência < 4 mg/dL). Culturas foram positivas para cândida parapsilosis.

O raio X de tórax não mostrou alterações no parênquima pulmonar. Um cateter venoso foi colocado no átrio direito/ veia cava inferior. O ECG não apontou alterações relevantes. Os ventrículos esquerdo e direito e o átrio esquerdo mostraram-se normais no ecocardiograma transesofágico (TE) (Figura 1). Havia um cateter dentro do átrio direito, e uma imagem móvel de 1,5 x 1,2 cm dentro da veia cava inferior, próximo à ponta do cateter aderido ao septo interatrial.

Considerando-se que não havia envolvimento valvar, a equipe de cardiologia decidiu não submeter a paciente a uma cirurgia cardíaca. O tratamento com antibióticos foi iniciado com Anfotericina B, e depois alterado para Fluconazol após a realização do teste de susceptibilidade fúngica. Uma ecocardiografia de controle feita após duas semanas mostrou regressão do tamanho vegetação. A paciente teve alta com prescrição para Fluconazol via oral de 800 mg para dias de diálise (três vezes por semana). Após três meses, a paciente apresentava-se assintomática e não foi encontrada vegetação no ecocardiograma TE de controle (Figura 2). Dessa forma, o tratamento antifúngico foi suspenso.

### Palavras-chave

Insuficiência Renal Crônica, Infecções Relacionadas com Cateteres, Endocardite Bacteriana, Cândida.

### Discussão

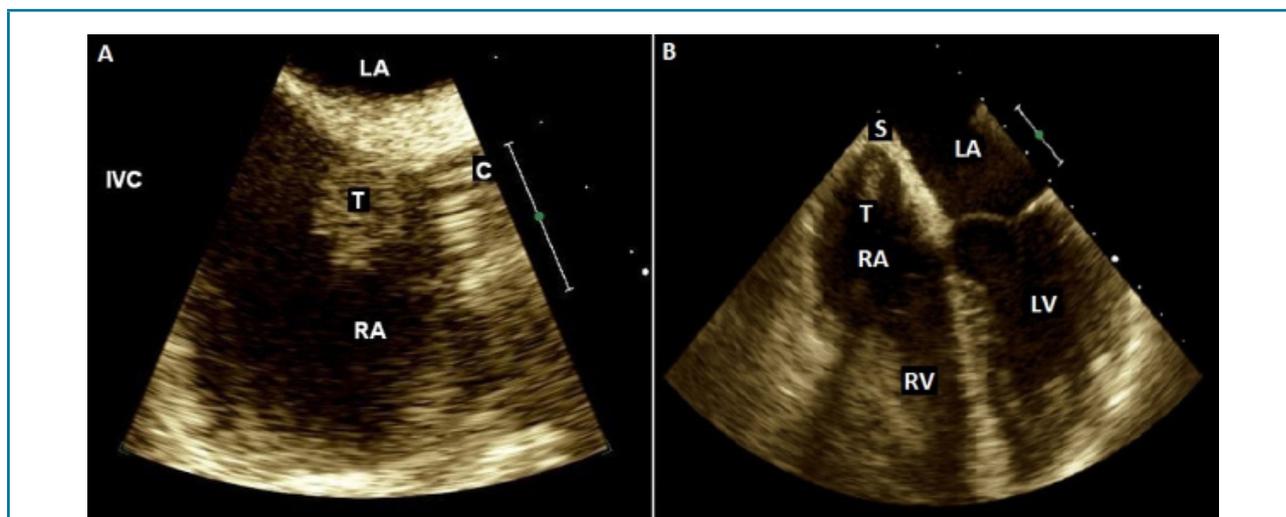
A EI é significativamente mais comum em pacientes que fazem hemodiálise do que na população em

**Correspondência: Felipe Martins Lampa**

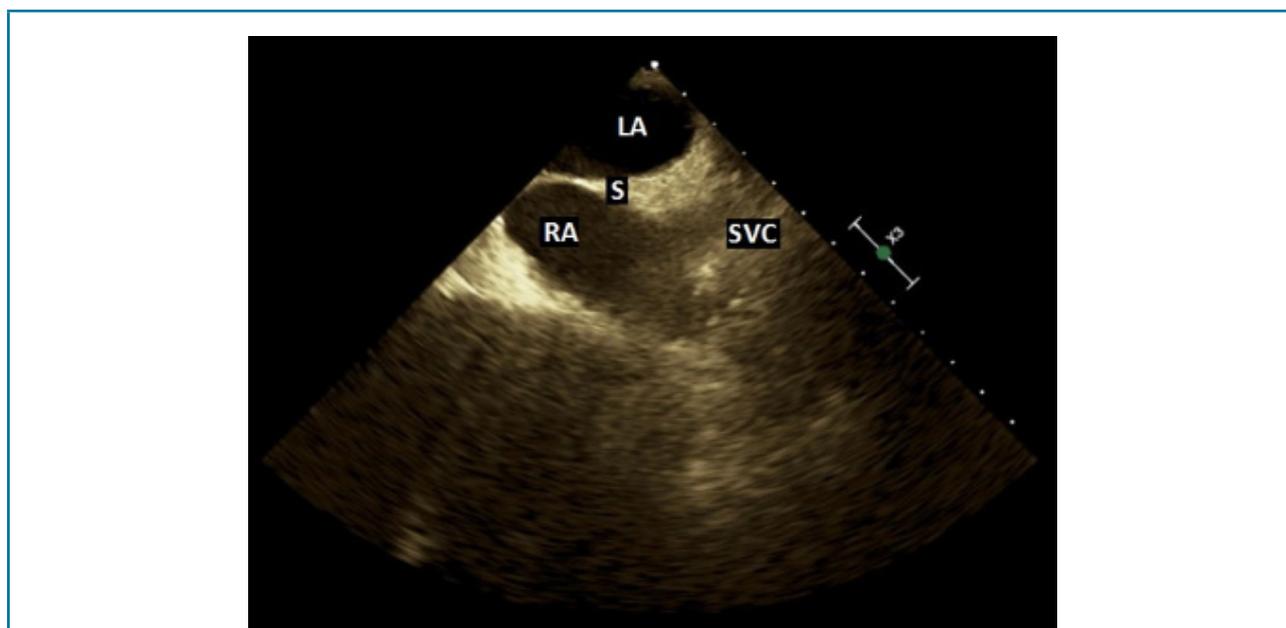
Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS – Brasil  
E-mail: lampabr@yahoo.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170030

Artigo recebido em 27/07/2016; revisado em 03/11/2016; aceito em 23/01/2017.



**Figura 1** – Ecocardiograma transesofágico mostrando imagem móvel (T) de 1,5 x 1,2 cm aderida ao septo interatrial, próxima à ponta do cateter (C). IVC: veia cava inferior; LA: átrio esquerdo; RA: átrio direito; RV: ventrículo direito; LV: ventrículo esquerdo; S: septo.



**Figura 2** – Ecocardiograma transesofágico de controle feito três meses após o diagnóstico, mostrando regressão completa do trombo. S: septo; LA: átrio esquerdo; RA: átrio direito; SVC: veia cava superior.

geral.<sup>3</sup> O uso de cateter venoso central (permanente ou temporário) aumenta tal risco.<sup>4</sup>

Em pacientes de HD crônicos, a EI afeta principalmente as válvulas nativas, e apenas uma pequena porcentagem de casos (20%) são vistos em válvulas prostéticas.<sup>4</sup> A IE envolve o lado esquerdo do coração, mas pacientes

que usam cateteres venosos centrais têm maior risco de desenvolver EI do lado direito devido a danos mecânicos durante a inserção do fio-guia e injeção forçosa através do cateter.<sup>2</sup> A EI do lado direito representa de 5 a 10% de todos os casos de EI, e está associada ao uso de drogas intravenosas.<sup>5</sup> A EI com impacto do septo interatrial é

ainda mais rara e apenas foi descrita em associação a próteses como válvulas e placas.<sup>6</sup> Até onde sabemos, esse foi o primeiro caso descrito de endocardite interatrial relacionada ao uso de cateter.

Micro-organismos comuns causadores de EI em pacientes de HD são *staphylococcus aureus*, *enterococcus* and *streptococcus*. Espécies gram-negativas raramente são encontradas, e agentes fúngicos são ainda mais raros.<sup>5-7</sup>

Nossa paciente não apresentava sopro cardíaco ou sinais imunológicos de endocardite, o que tornou o diagnóstico desafiador. Especialmente em pacientes dialíticos com cateteres venosos de longa permanência, o diagnóstico de endocardite do lado direito requer alto índice de suspeita. É essencial que pacientes com cateteres de longa permanência tenham a ponta do cateter colocada corretamente na via cava superior, com confirmação por meio de imagem, para evitar complicações.

Não há recomendações específicas para o tratamento de EI sem envolvimento valvar. Portanto, decidimos não operar a paciente, mesmo na presença de infecção fúngica. Mantivemos a terapia antifúngica por aproximadamente quatro meses, e o medicamento foi suspenso após confirmação, pelo ecocardiograma TE, da regressão

completa da lesão. Nessa situação, a remoção do cateter permanente é altamente recomendável.<sup>8</sup>

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Araújo GN, Valle FH, Freitas DM, Lampa FM, Gus M, Rohde LE. Obtenção de dados: Araújo GN, Valle FH, Freitas DM, Lampa FM. Análise e interpretação dos dados: Araújo GN, Valle FH, Freitas DM, Gus M. Redação do manuscrito: Araújo GN, Lampa FM, Gus M, Rohde LE. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gus M, Rohde LE.

### 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. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2013;348(12):1123-33.
2. Kale SB, Raghavan J. Tricuspid valve endocarditis following central venous cannulation: the increasing problem of catheter related infection. *Indian J Anaesth*. 2013;57(4):390-3.
3. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron*. 2002;91(2):203-9.
4. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(6):2081-6.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
6. Osawa H, Saitoh T, Sugimoto S, Takagi N, Abe T. Dissection of intima on atrial septum patch after mitral valve replacement in a patient with infective endocarditis after incomplete atrio-ventricular septal defect repair: report of a case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;10(2):124-5.
7. Nori US, Manoharan A, Thornby JI, Yee J, Parasuraman R, Ramahathan V. Mortality risk factors in chronic hemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2184-90.
8. Bentata Y, Haddiya I, Ismailli N, Benzirare A, Elmahi O, Azzouzi A. Severe tricuspid valve endocarditis related to tunneled catheters in chronic hemodialysis patients: when should the catheter be removed? *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(2):115-8.

## RELATO DE CASO

## Cardiomiopatia de Takotsubo com Requisição de Oxigenação Extracorpórea por Membrana (ECMO) Após Cirurgia de Mixoma Atrial

*Takotsubo Cardiomyopathy with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Requirement After Atrial Myxoma Surgery*

Fernando Garagoli, Aníbal Arias, Vadim Kotowicz, Arturo Cagide, César Belziti

*Hospital Italiano de Buenos Aires, Caba – Argentina*

### Introdução

A síndrome de Takotsubo é uma cardiomiopatia caracterizada por disfunção ventricular esquerda transitória. Essa condição é frequentemente descrita em mulheres na pós-menopausa, secundariamente a causas físicas ou emocionais.<sup>1</sup> O comportamento clínico se parece com síndrome coronariana aguda. No entanto, a angiografia não mostra nenhuma doença obstrutiva das artérias coronárias epicárdicas.<sup>2</sup>

A síndrome é considerada como uma cardiomiopatia reversível.<sup>3</sup> No entanto, pacientes com a cardiomiopatia de Takotsubo apresentam risco de complicações graves, como choque cardiogênico, taquicardia ventricular e trombo ventricular.<sup>4</sup>

A síndrome de Takotsubo tem sido descrita como uma possível complicação da cirurgia cardíaca.<sup>5</sup> Relata-se um caso de síndrome de Takotsubo necessitando de ECMO para choque cardiogênico refratário. Este é o primeiro caso após cirurgia de mixoma atrial.

### Relato do caso

Mulher de 72 anos de idade com mixoma atrial foi encaminhada ao nosso hospital. Não apresentava nenhum histórico de doença cardiovascular. Dois meses antes, apresentou o primeiro episódio de dispneia progressiva, com solicitação de ecocardiograma. O exame mostrou

### Palavras-chave

Cardiomiopatia de Takotsubo/cirurgia, Cardiomiopatia de Takotsubo/complicações, Oxigenação por Membrana Extracorpórea, Disfunção Ventricular Esquerda.

massa atrial esquerda móvel com prolapso para a válvula mitral durante a diástole, causando leve restrição ao enchimento ventricular. Fração de ejeção ventricular esquerda preservada. Realizou-se ressonância magnética cardíaca. O átrio esquerdo apresentava uma massa móvel ligada ao septo interatrial ao nível da fossa oval. Apresentava realce tardio heterogêneo por gadolínio. Essas características eram compatíveis com mixoma de átrio esquerdo (Figura 1A).

Considerando esses resultados, indicou-se cirurgia cardíaca. Angiografia coronariana havia sido realizada. Não havia doença arterial coronária epicárdica obstrutiva. Realizou-se ressecção de mixoma atrial esquerdo com reconstrução do septo atrial. O tempo de pinçamento foi de 72 minutos e o tempo de circulação extracorpórea, 101 minutos. Não foram relatadas complicações intraoperatórias. Ecocardiograma transesofágico intraoperatório demonstrou fração de ejeção ventricular esquerda normal.

No período pós-operatório imediato, doses moderadas de norepinefrina foram administradas devido a vasoplegia pós circulação extracorpórea. Monitorização invasiva demonstrou débito cardíaco de 7 L/min, índice cardíaco de 3,5 L/m<sup>2</sup> e resistência vascular sistêmica de 500 dyn-s/cm<sup>5</sup>. No segundo dia do pós-operatório, a paciente relatou dor súbita no peito na área médio-esternal. Exame eletrocardiográfico mostrou taquicardia ventricular não sustentada e elevação do segmento ST nas derivações V3-6 (Figura 1B). Ecocardiograma demonstrou disfunção sistólica ventricular esquerda severa com hipocinesia nos segmentos médio e apicais e hipercinesia nos segmentos basais (Figura 2A). Realizou-se angiografia coronariana, que demonstrou artérias coronárias normais e ventriculografia esquerda

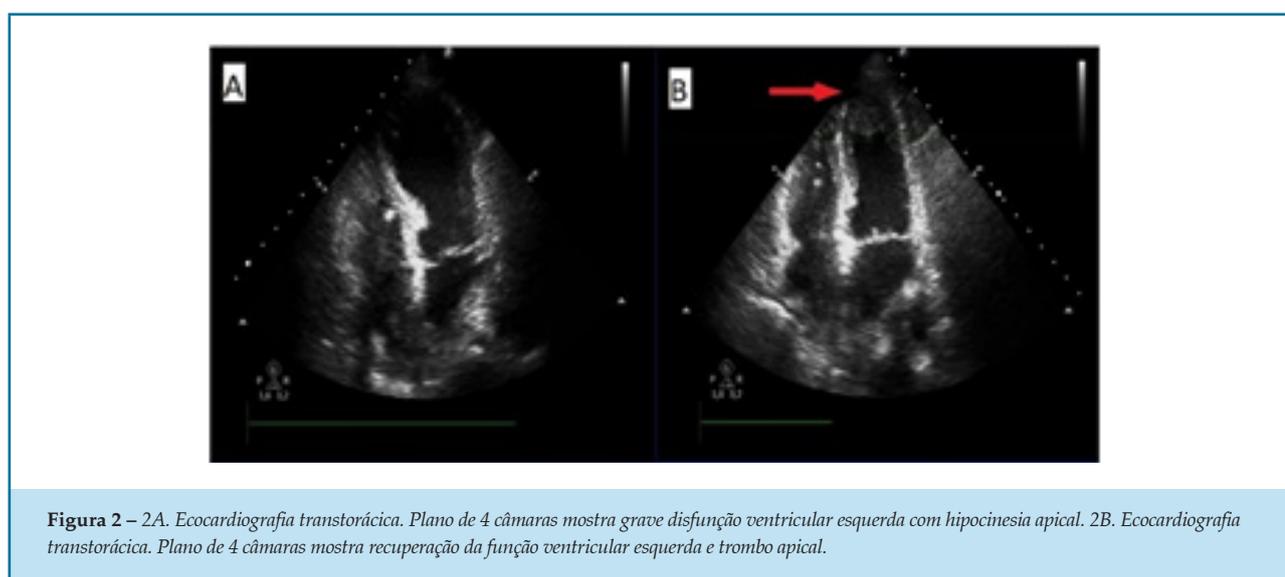
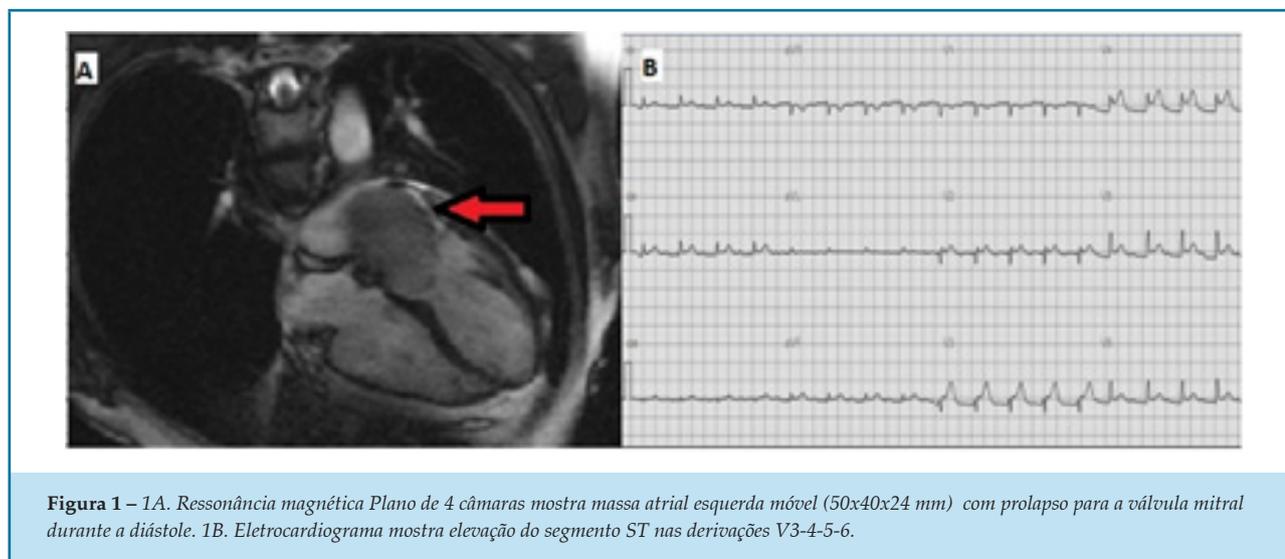
**Correspondência: Fernando Garagoli**

Peron, 4190. CEP: C1183AEG, Almagro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.

E-mail: fernando.garagoli@hospitalitaliano.org.ar

DOI: 10.5935/2359-4802.20170022

Artigo recebido em 20/06/2016; revisado em 23/06/2016; aceito em 23/02/2017.



mostrou balonamento apical típico. Os níveis de troponina cardíaca T altamente sensível encontravam-se em 500 pg/ml (valor de referência: inferior a 15 pg/ml) e os níveis de peptídeo natriurético cerebral atingiram 33000 pg/ml (valor de referência: inferior a 350 pg/ml).

Posteriormente, a paciente desenvolveu baixo débito cardíaco. Foram necessárias altas doses de inotrópicos (norepinefrina: 2 microgramas/Kg/min; epinefrina: 1,5 microgramas/Kg/min; dopamina: 20 microgramas/kg/min). Devido ao choque cardiogênico refratário, terapia com ECMO venoarterial foi iniciada como ponte para decisão ou recuperação miocárdica. Após o quinto dia, os parâmetros hemodinâmicos

melhoraram significativamente (índice cardíaco de 3 L/min, pressão arterial média de 65 mmHg e pressão capilar pulmonar de 10 mmHg) com baixas doses de norepinefrina (0,1 microgramas/kg/min). Um novo ecocardiograma demonstrou melhora da fração de ejeção ventricular esquerda e trombo apical apesar de anticoagulação intravenosa adequada (Figura 2B). Com relação aos dados ecocardiográficos e melhora hemodinâmica, foi feito desmame do ECMO sem nenhuma intercorrência, tendo sido posteriormente removido. Antes da alta, ecocardiograma transtorácico revelou recuperação da função ventricular esquerda e nenhuma evidência de trombo apical.

## Discussão

A síndrome de Takotsubo foi descrita pela primeira vez no Japão em 1990 por Sato et al.<sup>6</sup> Não está clara a patogênese dessa cardiomiopatia reversível. Diversas hipóteses foram propostas: espasmo coronário, disfunção microvascular e do atordoamento do miocárdio mediado por catecolaminas. Os hormônios femininos parecem ter efeito protetor. Isso explica por que essa cardiomiopatia é mais frequente em mulheres na pós-menopausa. Na maioria dos casos, a síndrome de Takotsubo está associada a causas emocionais ou físicas. A ativação do sistema nervoso simpático por um evento estressante aumenta os níveis séricos de catecolaminas.<sup>7</sup> Abraham et al.<sup>8</sup> relataram nove casos de síndrome de Takotsubo após a administração de epinefrina e dobutamina.

No nosso caso, a cardiomiopatia Takotsubo precipitou-se principalmente por dois motivos: 1) cirurgia cardíaca envolve esforço físico; 2) suporte inotrópico no período perioperatório.

A síndrome de Takotsubo tem sido descrita como uma possível complicação da cirurgia cardíaca.<sup>5</sup> Existem poucos casos descritos na literatura. Todos os casos desenvolvidos após cirurgia da valva mitral.<sup>9</sup> Descrevemos o primeiro caso de cardiomiopatia de Takotsubo após cirurgia de mixoma atrial.

Embolia coronariana, ruptura da placa aterosclerótica e proteção miocárdica deficiente também foram considerados diagnósticos plausíveis de disfunção ventricular aguda após cirurgia cardíaca.

Avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda na sala de cirurgia mostrando função normal e alto débito cardíaco durante as primeiras 48 horas descartou a possibilidade de proteção miocárdica deficiente.

Alterações da motilidade segmentar iam além da distribuição de um vaso coronário epicárdico e a disfunção miocárdica encontrava-se transitória. Além disso, a angiografia não apresentava doença coronariana obstrutiva e o eletrocardiograma não mostrava ondas Q patológicas. Descartou-se embolia coronariana e ruptura da placa aterosclerótica coronariana. Esses achados corroboram a cardiomiopatia de Takotsubo como diagnóstico final.

Além disso, complicações importantes têm estado associadas a esta doença. Templin et al.<sup>4</sup> relataram 7,1% de risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares importantes durante os primeiros 30 dias após a

internação. Os pacientes portadores dessa doença correm o risco de apresentar outras complicações graves, como choque cardiogênico, taquicardia ventricular, trombo ventricular e ruptura ventricular.<sup>4</sup> Nossa paciente desenvolveu três complicações importantes: choque cardiogênico, taquicardia ventricular e trombo ventricular. No nosso caso, a insuficiência cardíaca mostrou-se refratária à terapia inotrópica, portanto optou-se pelo uso de dispositivo de assistência ventricular. O uso de ECMO venoarterial permite o suporte hemodinâmico em pacientes com choque cardiogênico refratário. Neste caso, o dispositivo se mostrou uma ferramenta terapêutica útil como uma ponte para a recuperação miocárdica.<sup>10</sup>

## Conclusão

Acreditamos que este seja um novo caso de síndrome de Takotsubo pós-operatória. É muito importante considerar a síndrome de Takotsubo como diagnóstico diferencial em pacientes com insuficiência cardíaca aguda no período imediato pós-operatório cardíaco. A implantação precoce de um dispositivo de assistência ventricular possibilitou o suporte hemodinâmico adequado até a recuperação miocárdica.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Garagoli F, Arias A, Kotowicz V, Cagide A, Belziti C. Obtenção de dados: Garagoli F, Arias A, Arias A, Kotowicz. Análise e interpretação dos dados: Garagoli F, Kotowicz V. Redação do manuscrito: Garagoli F, Arias A, Cagide A, Belziti C. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garagoli F, Arias A, Kotowicz V, Cagide A, Belziti C.

## 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. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48.
2. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):858-65.
3. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation.* 2008;118(25):2754-62.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38.
5. Kogan A, Ghosh P, Schwammenthal E, Raanani E. Takotsubo syndrome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1439-41.
6. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M. (editors). *Clinical aspect of myocardial injury: from ischaemia to heart failure.* Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsya; 1990. p. 54-64.
7. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9.
8. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1320-5. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1828.
9. Chiariello GA, Bruno P, Colizzi C, Crea F, Massetti M. Takotsubo cardiomyopathy following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2016;31(2):89-95.
10. Li S, Koerner MM, El-Banayosy A, Soleimani B, Pae WE, Leuenberger UA. Takotsubo's syndrome after mitral valve repair and rescue with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(5):1777-8.

## NOTÍCIAS

### Calendário

#### 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/>

#### 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)

Vol. 30, N° 4, Julho e Agosto 2017

---

**Gordura Corporal E Ácido Úrico Estão Relacionados Com Escores De Risco Cardiovascular: Análise Transversal No Programa De Intervenção Procardio-Ufv**

*Body Fat And Uric Acid Are Related To Cardiovascular Risk Scores: Cross-Sectional Analysis In The Procardio-Ufv Trial*

Juliane Soares Rodrigues, Alinne Paula de Almeida, Carla de Oliveira Barbosa Rosa, Helen Hermana Miranda Hermsdorff

**Preditores de Síndrome Metabólica em Idosos: Uma Revisão**

*Syndrom Metabylica em Idosos*

Carolina Cunha de Oliveira, Emanuelle Dias da Costa, Anna Karla Carneiro Roriz, Lilian Barbosa Ramos, Mansueto Gomes Neto

**Associação entre Deficiência de Vitamina D e Risco Cardiovascular em Idosos**

*Association between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk in Elderly Patients*

Catarina Magalhães Porto, Brivaldo Markman Filho, Simone Cristina Soares Brandão, Vanessa de Lima Silva, Rafael da Silveira Moreira, João Soares Brito da Luz, Vera Magalhães da Silveira

**A Pressão Arterial dos Pacientes Está Sendo Medida Rotineiramente nos Consultórios Médicos?**

*Is the Patient Blood Pressure Being Routinely Measured in Medical Offices?*

Israel Guilharde Maynarde, Thiago de Souza Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Ana Luiza Lima Sousa, Andrey Rocha Rocca, Bruna Yana de Carvalho Lin, Natália Mirelle Carrijo dos Santos, Diogo Pereira Santos Sampaio, Xênia Larissa Motta Serafim, Paulo Cesar Brandao Veiga Jardim



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)





www.cardiol.br

# Publicações científicas em ambiente eletrônico

Disponíveis em aplicativos para Tablets, Smartphones e em PDF no site.



Conteúdo científico a qualquer hora, em qualquer lugar.