



INTERNATIONAL JOURNAL OF Cardiovascular SCIENCES

Editorial

Meus Valores são Diferentes dos seus? O Valor do Cuidado Invasivo da Doença Arterial Coronariana no Brasil

Artigos Originais

O Chimó, uma Preparação de Tabaco sem Fumaça, Está Associado a Uma Frequência Mais Baixa de Hipertensão em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Avaliação Temporal dos Procedimentos de Revascularização Coronariana pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil: Um Panorama de 20 Anos

Evolução Doppler Ecocardiográfica das Lesões Valvares Mitral e Aórtica em Crianças e Adolescentes com Cardite Reumática Subclínica e Leve

Adolescentes Hipertensos: Correlação com Índice de Massa Corpórea e Perfis Lipídico e Glicêmico

Efetividade da Terapia Medicamentosa e dos Procedimentos de Revascularização como Estratégia

Inicial na Doença Arterial Coronariana Estável: Estudo de Coorte

Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular

Artigos de Revisão

Síndrome Cardiorrenal Tipo 2: Um Forte Fator Prognóstico da Sobrevida

Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos

Antiplaquetários nas Síndromes Coronarianas Agudas

Relato de Caso

O Uso de Trombólise no TEP Dito como sendo de não Alto Risco, que Apresenta Cor Pulmonale Agudo

Comunicação Breve

Correlação de Risco entre Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Insuficiência Cardíaca na Atenção



São Paulo

72° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

3 a 5 de Novembro

SÃO PAULO EXPO
EXHIBITION & CONVENTION CENTER



PROGRAME-SE ➤ cardio2017.com.br



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA



MOVIDOS PELO
CORAÇÃO

• Editorial

- Meus Valores são Diferentes dos seus? O Valor do Cuidado Invasivo da Doença Arterial Coronariana no Brasil.....** 369
Are my Values Different from Yours? The Value of Coronary Artery Disease Invasive Care in Brazil
 Alexandre Siciliano Colafranceschi

• Artigos Originais

- O Chimó, uma Preparação de Tabaco sem Fumaça, Está Associado a Uma Frequência Mais Baixa de Hipertensão em Indivíduos com Diabetes Tipo 2.....** 373
Chimó, a Smokeless Tobacco Preparation, is Associated With a Lower Frequency of Hypertension in Subjects with Type 2 Diabetes
 Juan P. González-Rivas, Raul José García Santiago, Jeffrey I. Mechanick, Ramfis Nieto-Martínez

- Avaliação Temporal dos Procedimentos de Revascularização Coronariana pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil: Um Panorama de 20 Anos.....** 380
Temporal Evaluation of Coronary Revascularization Procedures Performed through the Unified Health System (SUS) in Brazil: a 20-year overview
 Igor Ribeiro de Castro Bienert, Alexandre Rodrigues, Érika Airi Harada,¹ Karoline Lopes Silva, Amanda Ribeiro Valente, Paulo André da Silva, Joao Carlos Moron Saes Braga, Fabio Salerno Rinaldi, Fábio Villaça Guimarães Filho, Pedro Beraldo de Andrade

- Evolução Doppler Ecocardiográfica das Lesões Valvares Mitral e Aórtica em Crianças e Adolescentes com Cardite Reumática Subclínica e Leve** 391
Doppler Echocardiographic Follow-Up of Mitral and Aortic Regurgitation in Children and Adolescents with Subclinical and Mild Rheumatic Carditis
 Lelia Maria de Almeida Carvalho, Fátima Derlene da Rocha Araújo, Zilda Maria Alves Meira

- Adolescentes Hipertensos: Correlação com Índice de Massa Corpórea e Perfis Lipídico e Glicêmico** 401
Hypertensive Adolescents: Correlation with Body Mass Index and Lipid and Glucose Profiles
 Liz Andréa Villela Baroncini, Lucimary de Castro Sylvestre, Camila Varotto Baroncini, Marcieli da Luz Giroldo, Dalton Bertolim Précoma, Roberto Pecoits Filho

- Efetividade da Terapia Medicamentosa e dos Procedimentos de Revascularização como Estratégia Inicial na Doença Arterial Coronariana Estável: Estudo de Coorte.....** 408
Effectiveness of Medical and Revascularization Procedures as the Initial Strategy in Stable Coronary Artery Disease: A Cohort Study
 Mariana Vargas Furtado, Gustavo Neves de Araujo, Mariana Ferreira Jost, Andre Dias Americo, Nicolas Peruzzo, Guilherme Nasi, Guilherme Heiden Telo, Flavia Kessler Borges, Carisi Anne Polanczyk

- Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular.....** 416
Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors
 Taianah Almeida Barroso, Lucas Braga Marins, Renata Alves, Ana Caroline Souza Gonçalves, Sérgio Girão Barroso, Gabrielle de Souza Rocha

- **Artigos de Revisão**

Síndrome Cardiorrenal Tipo 2: Um Forte Fator Prognóstico da Sobrevida	425
<i>Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival</i>	
Arous Salim, Mohamed El Ghali Benouna, Monia El Mourid, Rachida Habbal	
Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos	433
<i>Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects</i>	
Rafael de Oliveira Alvim, Paulo Caleb Junior Lima Santos, Luiz Aparecido Bortolotto, José Geraldo Mill, Alexandre da Costa Pereira	
Antiplaquetários nas Síndromes Coronarianas Agudas.....	442
<i>Antiplatelet Agents in Acute Coronary Syndromes</i>	
Pedro Beraldo de Andrade e Leonardo Silva Roever Borges	

- **Relato de Caso**

O Uso de Trombólise no TEP Dito como sendo de não Alto Risco, que Apresenta Cor Pulmonale Agudo.....	452
<i>Use of Thrombolysis in PE Said to be of no High-Risk, which Presents Acute Cor Pulmonale</i>	
Nicolle Lopes Guenther, Nágela Simão Vinhosa Nunes, Valdênia Pereira de Souza, Ronaldo Vegni e Souza	

- **Comunicação Breve**

Correlação de Risco entre Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Insuficiência Cardíaca na Atenção	459
<i>Risk Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure in Primary Care</i>	
Adson Renato Leite, Erica de Abreu Macedo, Antonio José Lagoeiro Jorge, Maria Luiza Garcia Rosa	

- **Notícias.....**

464

- **Veja na Próxima Edição**

465

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nadine Oliveira 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 – Espanha
Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho - Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
Ana Maria Ferreira Neves Abreu - Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
Ana Teresa Timóteo - Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
Charalampos Tsoumpas - University of Leeds, Leeds – Inglaterra
Chetal Patel - All India Institute of Medical Sciences, Delhi – Índia
Edgardo Escobar - Universidad de Chile, Santiago – Chile
Enrique Estrada-Lobato - International Atomic Energy Agency, Vienna – Áustria
Erick Alexanderson - Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez, Ciudad de México – México
Fausto Pinto - Universidade de Lisboa, Lisboa - Portugal
Ganesan Karthikeyan - All India Institute of Medical Sciences, Delhi – Índia
Guilherme Vianna e Silva - Texas Heart Institute, Texas – EUA
Horacio José Faella - Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Caba – Argentina

James A. Lang - Des Moines University, Des Moines – EUA
James P. Fisher - University of Birmingham, Birmingham – Inglaterra
João Augusto Costa Lima - Johns Hopkins Medicine, Baltimore – EUA
Jorge Ferreira - Hospital de Santa Cruz, Carnaxide, Portugal
Manuel de Jesus Antunes - Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
Marco Alves da Costa - Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira - Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal
Massimo Francesco Piepoli - Ospedale “Guglielmo da Saliceto”, Piacenza – Itália
Nuno Bettencourt - Universidade do Porto, Porto – Portugal
Raffaele Giubbini - Università degli Studi di Brescia, Brescia – Itália
Ravi Kashyap - International Atomic Energy Agency, Vienna – Áustria
Roberto José Palma dos Reis - Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal
Shekhar H. Deo - University of Missouri, Columbia – EUA

DIRETORIA - BIÊNIO 2016/2017

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gauí

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodéo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimmerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe Pinho Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

COORDENADORIAS ADJUNTAS

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

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

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

PRESIDENTES DAS SOC. ESTADUAIS E REGIONAIS

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sérgio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli

Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

DEPARTAMENTOS E GRUPOS DE ESTUDO

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco

Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GEECABE – José Antônio Marin Neto

GEECG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Volume 30, Nº 5, Setembro/Outubro 2017

Indexação: Index Medicus Latino-Americano – LILACS
SciELO - Scientific Electronic Library Online

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comerciaisp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Alodê Produções Artísticas & Eventos

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.



INTERNATIONAL JOURNAL OF

**Cardiovascular
SCIENCES**

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

é editado bimestralmente pela SBC:

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

Tel.: (21) 3478-2700

e-mail: revistaijcs@cardiol.br

<www.onlineijcs.org>

EDITORIAL

Meus Valores são Diferentes dos seus? O Valor do Cuidado Invasivo da Doença Arterial Coronariana no Brasil

Are my Values Different from Yours? The Value of Coronary Artery Disease Invasive Care in Brazil

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Instituto Nacional de Cardiologia e Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A Doença Arterial Coronária (DAC) tem sido consistentemente associada à principal causa de morte e deficiência na maioria dos países industrializados ocidentais desde meados da década de 1950. Apesar de ainda possuir grande impacto para a saúde da sociedade destas nações, as taxas de DAC diminuíram consideravelmente nas últimas décadas.¹

Existem diferenças significativas na prevalência de DAC, uma vez que diferentes regiões do mundo enfrentam estágios variados desta epidemia. Um modelo de transição epidemiológica para doenças cardiovasculares descreve uma série de estágios a partir de um perfil de população com baixa expectativa de vida e doenças cardiovasculares decorrentes principalmente de doenças infecciosas e desnutrição, que é um padrão comumente observado em países subdesenvolvidos. À medida que o desenvolvimento econômico e de saúde pública melhora a nutrição da população e reduz as doenças infecciosas, a expectativa de vida aumenta, e são alterados o padrão e as taxas de doença cardiovascular. Na última fase, comumente observada em países de alta renda, a expectativa de vida aumenta, e predominam as doenças cardiovasculares degenerativas em idade avançada. As taxas variáveis de incidência, prevalência e mortalidade refletem os diferentes níveis de fatores de risco, outras causas de morte concorrentes e a disponibilidade de recursos para combater as doenças cardiovasculares.²

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana, Doenças Cardiovasculares/epidemiologia, Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos, Angioplastia Coronária com Balão.

Apesar de grandes variações no número de procedimentos de revascularização entre diversos países, a quantidade de intervenções não parece estar relacionada à incidência de DAC.³

O aumento do número de procedimentos intervencionistas para revascularização do miocárdio (angioplastia e cirurgia) nos últimos 20 anos realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil acompanha esta segunda onda epidêmica de DAC dos países em desenvolvimento e pode ajudar a repensar o modelo de cuidado que precisaremos construir nas próximas décadas para a nossa sociedade.

O crescimento mais expressivo do número de angioplastias em relação ao de cirurgias no SUS também encontra paralelo em diferentes países do mundo no mesmo período. O uso de angioplastia aumentou rapidamente ao longo dos últimos 20 anos na maioria dos países da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), ultrapassando a cirurgia de revascularização do miocárdio como método preferido de revascularização em meados da década de 1990.³ Em média, nos países da OCDE, a angioplastia representa agora 78% de todos os procedimentos de revascularização e excede 85% na França, Espanha e Israel.³ No Brasil, 66% dos procedimentos de revascularização do miocárdio pelo SUS em 2015 foram realizados pela abordagem transcater.

Em sentido oposto, acompanhando o último estágio desta epidemia, os hospitais norte-americanos somaram uma redução significativa dos números de cirurgia de revascularização do miocárdio e uma redução não significativa (estabilização) do número de angioplastias realizadas na primeira década do século XXI, ao mesmo tempo em que mais hospitais realizavam

Correspondência: Alexandre Siciliano Colafranceschi

Rua Dona Mariana, 143, sala A 12. CEP: 22280-020, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: acolafranceschi@hotmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170074

ambos os procedimentos, reduzindo o volume médio de cada instituição, o que pode ter impacto negativo na qualidade, na segurança e nos custos associados a estas intervenções.⁴

Tais observações fazem com que diversos legisladores e gestores repensem o modelo de cuidado cardiovascular com a construção de sistemas de saúde consolidados e por meio da criação de centros de excelência doença-específicos, que oferecem cuidado integrado, por ciclo de tempo, centrado nas demandas do indivíduo, como forma de geração de valor ao cuidado nos Estados Unidos.

A angioplastia coronária é uma intervenção cara, mas é muito menos dispendiosa do que uma cirurgia de revascularização do miocárdio, porque é menos invasiva. O preço estimado de uma angioplastia, em média, para os 24 países da OCDE era de cerca de US\$7.400,00 em 2010, em comparação com US\$17.400,00 para a cirurgia convencional.⁵ Valores muito superiores ao que reembolsou, em média, o SUS por AIH para cada uma destas intervenções em 2015 no Brasil. Consequentemente, para pacientes que, de outra forma, receberiam um enxerto (arterial e/ou venoso) cirúrgico, a introdução da angioplastia não só reduziu a morbimortalidade do procedimento intervencionista, como também diminuiu os custos. Atualmente, até 18% das angioplastias coronarianas eletivas nos Estados Unidos são realizadas sem a necessidade de internação hospitalar, com o objetivo de reduzir ainda mais os custos associados ao cuidado de pacientes com DAC.⁴

Os custos agregados, ajustados pela inflação, para hospitalizações de cinco dos seis procedimentos mais caros nos Estados Unidos, aumentaram desde 1999.

Em 2007, os Estados Unidos gastaram US\$697 bilhões para cuidados com pacientes internados em hospitais, onde os procedimentos mais complexos são realizados e as tecnologias mais complexas utilizadas, representando 37% dos gastos com cuidados de saúde naquele ano. Três dos seis procedimentos que mais contribuíram para os custos hospitalares nos Estados Unidos são relacionados com doenças cardiovasculares e incluem angioplastias coronarianas, cirurgia de revascularização do miocárdio e implante de marca-passos, terapia de ressincronização ventricular e implante de desfibriladores. O número de altas hospitalares após angioplastia coronariana aumentou de forma constante desde 1999 para 828 mil, e seus custos hospitalares ajustados pela inflação aumentaram 108% – para US\$13,3 bilhões. Em contraste, hospitalizações para realização de cirurgias de revascularização do

miocárdio tiveram decréscimo de 24%, indo para 245 mil. No entanto, os custos agregados para cirurgia convencional diminuíram apenas 3%, para US\$8,1 bilhões.⁵

Apesar de mais cara e de estar associada a maior morbimortalidade, alguns pacientes se beneficiam da cirurgia de revascularização do miocárdio, como aqueles de anatomia mais complexa, com disfunção ventricular esquerda e diabéticos. A seleção dos melhores candidatos para a melhor intervenção deve ser sempre considerada e discutida em times de profissionais especializados, que possuem habilidades técnicas complementares para o cuidado de pacientes com DAC. A seleção de pacientes para uma ou outra estratégia invasiva, se baseada apenas nas evidências científicas disponíveis e se desconsiderados os resultados institucionais locais, além dos valores e preferências do paciente, pode imputar grande sobrecarga para a sociedade, sobretudo em um modelo pouco consolidado de instituições que realizam cada vez menor volume de procedimentos de complexidade terciária.⁴

As médias regionais e nacionais podem ocultar variações importantes nos resultados assistenciais de diferentes instituições. Desta forma, um aspecto importante a se considerar é a adequação dos resultados dos estudos científicos para a realidade local de cada hospital em virtude da grande variabilidade dos indicadores, principalmente relacionados à cirurgia de revascularização do miocárdio. Nesta análise, no Brasil de 2015, a mortalidade após a cirurgia de revascularização do miocárdio não ajustada pelo SUS variou de 5,3%, na Região Sudeste, para 8,3%, no Norte do país, ou seja, uma diferença de 65%, enquanto a mortalidade após angioplastia variou de 1,9% para 3,1%, nas Regiões Sudeste e Norte, respectivamente. Apesar da taxa de mortalidade inferior (se comparada de forma não ajustada às taxas de mortalidade cirúrgica), as diferenças regionais também superam os 60% para as intervenções percutâneas.

Muitos veem cuidados de saúde de qualidade como um guarda-chuva abrangente, sob o qual reside a segurança do paciente. Por exemplo, o *Institute of Medicine* (IOM) considera a segurança do paciente "indistinguível da entrega de cuidados de saúde de qualidade".⁶

Grupos de trabalho, como os do IOM, tentaram definir a qualidade dos cuidados de saúde em termos de padrões. Inicialmente, o instituto definiu a qualidade como "o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de resultados de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual".⁷

Isto levou a uma definição de qualidade, que parecia ser uma listagem de indicadores que são expressões dos padrões. Tais padrões, em sua maioria, foram e geralmente continuam a ser compostos pelos cinco domínios (morte, doença, deficiência, desconforto e insatisfação) em vez de componentes mais positivos de qualidade.⁸

A mortalidade periprocedimento, apesar de ainda muito utilizada como métrica de qualidade e segurança, sobretudo por ser uma medida simples e acurada, mas também pelo impacto que sua determinação gera, não consegue expressar outros domínios relacionados à qualidade do cuidado. Taxas de mortalidade elevadas em relação a um padrão estabelecido merecem atenção, pois definitivamente expressam um cuidado de baixo VALOR. No entanto, taxas de mortalidade baixas não necessariamente estão associadas a um cuidado de alto VALOR. A capacidade institucional de cuidar de complicações e morbidades pós-intervenções (evitáveis ou não) pode minimizar o impacto de sua ocorrência nas taxas de mortalidade periprocedimento, gerando desperdícios e impacto negativo na experiência do paciente.

O trabalho mais recente da IOM para identificar os componentes de cuidados de qualidade para o século 21 é centrado nos componentes conceituais da qualidade, e não nos indicadores medidos: o cuidado de qualidade é seguro, efetivo, centrado no paciente, oportuno, eficiente e equitativo. Assim, a segurança é o fundamento sobre o qual todos os outros aspectos do cuidado de qualidade são construídos.⁹

Além da evolução conceitual sobre qualidade e segurança dos pacientes, nos últimos anos observou-se crescente preocupação com o controle dos custos na área de saúde. Diversos aspectos justificam esta preocupação: os crescentes gastos públicos na área, os problemas relacionados ao financiamento destes gastos, a grande necessidade e a ainda pequena disseminação de métodos adequados de apuração ou mensuração de custos, a importância de seu gerenciamento e acompanhamento, de seu controle, e de seu uso como instrumento de decisão, análise e escolha de programas e estabelecimento de políticas para a área.

Custo, preço e valor não são sinônimos. Valor é um termo de difícil definição. É um substantivo masculino, que possui diversos significados, dependendo do contexto em que está inserido.

Na filosofia, valores são o conjunto de características de uma determinada pessoa ou organização, que determinam a forma como a pessoa ou organização se

comportam e interagem com outros indivíduos e com o meio ambiente. Destaca-se a ética como um valor vital.

Para a economia, valor econômico é o valor não monetário, mas estimado de um determinado bem ou serviço, ou seja, o grau de importância deste para a sociedade. Já o valor financeiro pode ser entendido como quantas unidades monetárias – por exemplo quantos reais – se estaria disposto a pagar para ter acesso a este bem ou serviço.

A vida não tem preço (já que o que tem preço pode ser substituído por outra coisa, equivalente). Este aforisma tem justificado o comportamento de profissionais, instituições e indústrias da área da saúde para o desenvolvimento e incorporação (na prática assistencial) de medicamentos, dispositivos e processos que, em geral, agregam custos ao sistema de saúde. Este ciclo de desenvolvimento e seus custos, porém, não necessariamente estão diretamente relacionados a benefícios (qualidade de vida e perspectiva de vida) concretos e proporcionais para os indivíduos e podem acarretar impacto negativo para a sociedade em geral. A relação entre a despesa dos sistemas de saúde e os resultados assistenciais é de interesse para os gestores, à luz de aumentos constantes nos gastos com cuidados de saúde para a maioria dos países industrializados. Por exemplo, os Estados Unidos se destacam porque gastam muito mais na saúde do que qualquer outro país, mas a expectativa de vida da população americana não é mais longa – é mais curta do que em outros países que gastam muito menos. No caso mais extremo, vemos que os americanos gastam mais de cinco vezes o que os chilenos gastam, ainda que a população do Chile realmente viva mais tempo que os americanos.¹⁰

No entanto, o estabelecimento de relações causais é complexo porque, em primeiro lugar, a despesa com cuidados de saúde é apenas um dos muitos fatores quantitativos e qualitativos que contribuem para os resultados de saúde e, em segundo lugar, a medição do estado da saúde é um processo imperfeito.

O significado de VALOR, na área da saúde, além de ainda não estar bem entendido, é de difícil execução prática. De forma conceitual, o VALOR do cuidado pode ser determinado como a relação entre os resultados assistenciais (incluindo a experiência do paciente) e os custos econômicos relacionados ao cuidado do indivíduo ao longo de todo um ciclo de tempo (não apenas para intervenções específicas). Portanto, prover cuidado de qualidade, sem desperdícios, é um dos desafios de qualquer sistema de saúde na atual conjuntura global.¹¹

Cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia coronariana ou tratamento clínico são estratégias de cuidado que precisam ser customizadas para o indivíduo com DAC, baseando-se nas melhores evidências científicas contemporâneas e nos resultados assistências da instituição, levando-se em consideração os valores e as preferências do paciente. Os valores recebidos por procedimento (*fee for service*) e o desalinhamento de valores entre pacientes, profissionais de saúde, instituições hospitalares e fontes pagadoras estão no centro das discussões sobre a sustentabilidade do sistema

de saúde. Apenas com valores claros e transparentes, em um ambiente de confiança, novas lideranças podem alavancar, com coragem e resiliência, um sistema de saúde baseado em valor organizado em instituições de alta confiabilidade, no qual times de alto desempenho e a tomada de decisão compartilhada têm grande VALOR. Entender, entretanto, o motivo pelo qual os valores de repasses de honorários médicos e institucionais no Brasil ao longo dos últimos 20 anos permaneceram em média bem abaixo da inflação, especialmente no grupo de revascularizações percutâneas, são outros quinhentos!

Referências

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016; 4(13): 256. Doi: 10.21037/atm.2016.06.33.
2. Reid CM, Owen AJ, Freedman B. Coronary artery disease epidemics: not all the same. *Medicographia*. 2014;36:11-8.
3. Kumar, A, Schoenstein M. Managing Hospital Volumes: Germany and Experiences from OECD Countries. France: OECD Health Working Papers, OECD Publishing ; 2013 .
4. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary Revascularization Trends in the United States, 2001-2008. *JAMA*. 2011;305(17):1769-76. Doi:10.1001/jama.2011.551.
5. Center for Disease Control and Prevention. Table 36. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/hus.htm>
6. Aspden P, Corrigan J, Wolcott J, Institute of Medicine, Board Health Care Services. Patient safety: achieving a new standard for care. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
7. Lohr K. Committee to Design a Strategy for Quality Review and Assurance. In: Medicare a strategy for quality assurance. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
8. Lohr KN. Outcome measurements: concepts and questions. *Inquiry*. 1988;25(1):37-50. PMID:2966125.
9. Committee on the Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
10. Organisation for Economic Co-Operation and Development. OECD.Stat. [Internet]. [Cited in 2016 Dec 10]; Available from: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=HEALTH_STAT
11. Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. *Harvard Review Business*. Oct 2013:1-19.

ARTIGO ORIGINAL

O Chimó, uma Preparação de Tabaco sem Fumaça, está Associado a uma Frequência mais Baixa de Hipertensão em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Chimó, a Smokeless Tobacco Preparation, is Associated With a Lower Frequency of Hypertension in Subjects with Type 2 Diabetes

Juan P. González-Rivas,¹ Raul José García Santiago,¹ Jeffrey I. Mechanick,² Ramfis Nieto-Martínez^{3,4,5}

The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies,¹ Mérida – Venezuela; Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Disease, Icahn School of Medicine at Mount Sinai,² New York – EUA; Department of Physiology, School of Medicine, Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) and Cardio-Metabolic Unit 7,³ Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Miami VA Healthcare System,⁴ Miami, FL, USA; South Florida Veterans Affairs Foundation for Research & Education,⁵ Miami – USA

Resumo

Fundamentos: O uso do tabaco e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas preveníveis de morte a nível global. O tabaco é apresentado nas formas com ou sem fumaça (TSF). O uso do TSF tem sido relacionado à doença cardiovascular, diabetes tipo 2 (DM2) e câncer. Na Venezuela, o chimó é a preparação de TSF mais comum e a sua relação com a HAS é desconhecida.

Objetivo: Avaliar a relação entre o uso de chimó e HAS em uma população com alta prevalência de uso de TSF na Venezuela.

Métodos: Entre 2013-2014, um total de 1.938 indivíduos com 20 anos ou mais foram avaliados consecutivamente em um centro médico. Foram obtidas medidas antropométricas e de pressão arterial (PA), além de respostas a um questionário padrão.

Resultados: Os participantes tinham uma média de idade de 49,2 anos, 59,5% eram do sexo feminino, 38,9% apresentavam HAS, 23,2% relataram uso de TSF e 11,6% relataram ter DM2. Um terço dos indivíduos com DM2 eram usuários de TSF, e este grupo mostrou valores mais baixos de frequência cardíaca, PA sistólica, índice de massa corporal (IMC) e frequência de HAS quando comparado a sujeitos com DM2 não usuários de TSF ($p < 0,05$). Em indivíduos com DM2 com 50 anos ou mais, o uso de TSF foi associado a uma frequência 69% mais baixa de HAS quando comparados a indivíduos que não usavam TSF. Em regressão logística ajustada pela frequência cardíaca, idade, ocorrência de DM2, sobrepeso/obesidade e história familiar de HAS, o uso de TSF esteve associado a uma frequência 30% mais baixa de HAS (razão de chances 0,70; intervalo de confiança de 95% 0,55 - 0,90).

Conclusão: O chimó, um TSF frequentemente utilizado na região dos Andes na Venezuela, está associado a valores mais baixos de PA, frequência cardíaca, IMC e frequência mais baixa de HAS em indivíduos com DM2 com mais de 50 anos. Esta associação contraintuitiva negativa entre o chimó e alguns fatores de risco cardiometabólicos realça o caráter complexo destas relações e a necessidade de estudos adicionais. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):373-379)

Palavras-chave: Uso de Tabaco, Produtos do Tabaco, Hipertensão, Doença da Artéria Coronariana, Venezuela.

Abstract

Background: Tobacco use and hypertension are leading preventable causes of death globally. Tobacco is presented as smoked or smokeless tobacco (ST). ST use has been related to cardiovascular disease, type 2 diabetes (T2D), and cancer. In Venezuela, chimó is the most common ST preparation, and its relationship with hypertension is unknown.

Objective: To evaluate the relationship between chimó use and hypertension in a population with a high prevalence of ST use in Venezuela.

Methods: From 2013-2014, a total of 1,938 consecutive subjects aged 20 years or older were evaluated in a medical center. Anthropometrics and blood pressure (BP) measurements, and responses to a standard questionnaire were obtained.

Results: The participants had a mean age of 49.2 years, 59.5% were female, 38.9% had hypertension, 23.2% reported ST use, and 11.6% reported having T2D. One-third of the subjects with T2D were ST users, and this group showed lower heart rate, systolic BP, body mass index (BMI), and frequency of hypertension when compared with T2D subjects who were not ST users ($p < 0.05$). In subjects with T2D who were 50 years or older, ST use was associated with a 69% lower frequency of hypertension when compared with subjects without ST use. On logistic regression adjusted by heart rate, age, occurrence of T2D, overweight/obesity, and family history of hypertension, ST use was associated with a 30% lower frequency of hypertension (odds ratio 0.70; 95% confidence interval 0.55 – 0.90).

Conclusion: Chimó, a ST frequently used in the Andes region of Venezuela, is associated with lower BP, heart rate, BMI, and frequency of hypertension in subjects with T2D older than 50 years. This counter-intuitive negative association of chimó with some cardiometabolic risk factors highlights the complex nature of these relationships and the need for further studies. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):373-379)

Keywords: Tobacco Use; Tobacco Products; Hypertension; Coronary Artery Disease; Venezuela.

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

Correspondência: Juan P. González – Rivas

The Andes Clinic of Cardio-Metabolic Studies.

Av. Miranda, 3112, Sector Centre, Timotes, Mérida – Venezuela.

E-mail: juanpgonzalezr@hotmail.com; juanpgonzalezr79@gmail.com

Introdução

O uso de tabaco e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas de doenças em todo o mundo. Juntos, eles causaram globalmente 15,4 milhões de mortes preveníveis em 2012¹ e 13,3% de anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years*, DALY) em 2010.² O uso do tabaco é definido como o uso corrente de qualquer produto de tabaco para fumo ou não.³ Há muitas formas de tabaco sem fumaça (TSF) no mundo e tem sido relatado que o uso do tabaco aumenta o risco de doença cardíaca coronariana,⁴ acidente vascular cerebral,⁵ síndrome metabólica,⁶ diabetes tipo 2 (DT2)⁷ e câncer de orofaringe.⁸

A prevalência de uso de TSF varia de 2% a 40%, dependendo da região mundial.⁹ Uma alta prevalência de uso de TSF (38%) tem sido descrita na região dos Andes na Venezuela. A prevalência foi descrita como sendo maior em homens do que mulheres (58% *versus* 18%, respectivamente, $p < 0,0001$) e aumentou com a idade.¹⁰ O chimó é a preparação de TSF mais comum nesta região e é composto por folha de tabaco, bicarbonato de sódio, açúcar mascavo, cinzas da árvore mamoncillo (*Melicocca bijuga*) e aromatizante de baunilha e anis. Os ingredientes variam de acordo com a região venezuelana. Uma pequena quantidade de chimó é colocada entre os lábios ou bochecha e a gengiva e mantido por algum tempo, normalmente 30 minutos. A mistura de chimó e saliva é então cuspidada.¹¹

A relação entre uso de TSF e HAS não é inteiramente compreendida. Na Suécia, o uso de TSF não é banido como ocorre em outros países europeus e tem uma maior taxa entre os homens (27,2%).¹² Em um estudo prospectivo observacional, Hergens et al.⁵ relataram um risco 36% maior de HAS entre usuários suecos de rapé (feito a partir de folhas de tabaco moídas ou pulverizadas) comparados com não usuários. Em outro estudo de coorte utilizando dados do *Swedish Annual Level-of-Living Survey*, Johansson et al.¹³ não observaram diferença nas taxas de incidência de HAS ajustada por idade entre indivíduos em uso diário de rapé e não usuários de tabaco. Além disso, indivíduos com DM2 são sensíveis à nicotina através de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) neuronais,^{14,15} o que pode prejudicar a ação da insulina na presença, mas não na ausência de DM2.¹⁶

A prevalência de HAS na região dos Andes na Venezuela é elevada (25,0%)¹⁷ e semelhante à encontrada na cidade de Barquisimeto (24,7%),¹⁸ localizada na região oeste do país e identificada como tendo a segunda

maior prevalência de HAS de acordo com o estudo *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America* (CARMELA), quase o dobro da prevalência geral da América Latina (16,3%).¹⁸ Dadas as dimensões globais da HAS e do uso de tabaco, juntamente com a elevada prevalência de HAS e uso chimó na região dos Andes na Venezuela, o objetivo fundamental deste estudo foi compreender as relações e interações entre HAS, uso do tabaco, DM2 e outros fatores de risco.

Métodos

Características da população

Entre 2013 e 2014, um total de 1.938 indivíduos com idade de 20 anos ou mais foram atendidos consecutivamente em um centro médico localizado em Timotes na região dos Andes na Venezuela. Timotes é composta por uma população essencialmente agrícola na região andina da Venezuela, tem 18.179 habitantes, está localizada a uma altitude de 2.025 metros e apresenta uma temperatura média anual de 16 °C. Os participantes do estudo responderam a um questionário. Informações sobre a idade, sexo, história pessoal de DM2, história familiar e pessoal de HAS e uso de tabaco foram obtidas. O uso de chimó foi questionado e as possíveis respostas estão apresentadas na Tabela 1. As medidas antropométricas foram também obtidas. O peso foi medido com os sujeitos vestindo o mínimo possível de roupas e sem sapatos, com uso de uma balança calibrada (OMRON® HBF-510LA; Omron Healthcare, Inc., 2011, Illinois, EUA). A altura foi medida com uma fita métrica fixada na parede. O índice de massa corporal (IMC, kg/m²) foi calculado. A pressão arterial (PA) foi medida duas vezes com um dispositivo automatizado (OMRON® HEM-907XL; Omron Healthcare, Inc., 2007, Illinois, EUA)¹⁹ colocado no braço direito ao nível do coração, com o indivíduo em posição sentada e após 5 minutos de repouso. Todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para a participação.

Definições de variáveis

A HAS foi definida como uma PA sistólica ≥ 140 mmHg, PA diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso atual de medicamentos anti-hipertensivos.²⁰ O uso de TSF foi definido como um consumo diário ou semanal de chimó durante os últimos 12 meses. O DM2 foi definido com base em autorrelato.

Tabela 1 – Questionário Sobre o Uso de Tabaco sem Fumaça

Perguntas	Respostas
Você já usou tabaco sem fumaça, tais como chimó, tabaco de mascar, ou <i>snus</i> ?	Sim, eu uso atualmente Sim, mas não usei nos últimos 12 meses Não, eu nunca usei
Número de anos de uso	_____ anos
Frequência de uso	Diariamente Semanalmente Menos do que semanalmente

Análise estatística

Todos os cálculos foram realizados com o programa SPSS 20 (IBM Corp., 2011, Armonk, NY, EUA). Os dados de variáveis contínuas são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Após a avaliação da normalidade, diferenças entre os valores médios foram avaliadas pelo teste *t* de Student não pareado. As frequências são apresentadas como taxas de prevalência e intervalos de confiança de 95% (IC95%). O teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar as diferentes frequências. Foi realizada regressão logística para estimar os fatores de risco associados à HAS. A significância estatística foi considerada ao nível alfa de $p < 0,05$.

Resultados

Características dos sujeitos

O estudo incluiu 1.938 adultos com idade média de 49,2 anos, 59,5% do sexo feminino, 38,9% com HAS, 23,2% usuários de TSF e 11,6% com DM2. Um terço dos indivíduos com DM2 eram usuários TSF (Tabela 2). Os sujeitos com DM2 que eram usuários de TSF apresentaram valores mais baixos de frequência cardíaca, PA sistólica e IMC, bem como uma menor frequência de HAS quando comparados a não usuários de TSF. Em indivíduos sem DM2, o uso de TSF foi mais frequente em homens e em indivíduos mais velhos. Além disso, entre participantes sem DM2, a frequência cardíaca foi mais baixa entre usuários do que não usuários de TSF.

Tabaco sem fumaça e hipertensão arterial

O uso de TSF mostrou uma relação significativa com a HAS em indivíduos com DM2 com idade acima de 50 anos (Tabela 3). Neste grupo, usuários de TSF apresentaram uma frequência 69% mais baixa de HAS quando comparados a não usuários de TSF. A associação entre uso de TSF e menor frequência de HAS permaneceu significativa após as variáveis terem sido ajustadas de acordo com o IMC (Figura 1). A regressão logística ajustada pela frequência cardíaca, idade, DM2, sobrepeso/obesidade e história familiar de HAS mostrou que o uso de TSF esteve associado com uma frequência 30% menor de HAS (razão de chances = 0,70, IC 95% 0,55 – 0,90) (Tabela 4).

Discussão

O uso de chimó, uma forma de TSF frequentemente consumida na região dos Andes na Venezuela, está associado a valores mais baixos de PA, frequência cardíaca, IMC e HAS em indivíduos com DM2 com idade acima de 50 anos. Este é o primeiro estudo mostrando uma associação entre chimó e taxas mais baixas de HAS e a razão para esta associação contraintuitiva é desconhecida. Este resultado alimenta a controvérsia em torno do uso de TSF e HAS e pode ser devido a um ou mais fatores.

A Índia tem uma alta prevalência de uso de TSF.²¹ Em um estudo transversal naquele país, avaliando 443 homens com mais de 15 anos de idade em um cenário rural, a prevalência de uso exclusivo de TSF

Tabela 2 – Características dos sujeitos

	Diabetes tipo 2		Sem diabetes tipo 2	
	Tabaco sem fumaça		Tabaco sem fumaça	
	Usuários	Não usuários	Usuários	Não usuários
Total: n	68	157	381	1332
Sexo masculino (%)	51,5	40,1	55,6**	35,7
Idade (anos)	61,9 ± 9,6	62,6 ± 13,8	50,0 ± 17,7**	46,7 ± 16,9
Frequência Cardíaca	77,8 ± 11,7*	82,2 ± 13,2	74,3 ± 13,9*	78,6 ± 14,3
PAS (mmHg)	129,1 ± 22,8*	136,6 ± 25,1	126,9 ± 20,6	126,3 ± 20,6
PAD (mmHg)	76,2 ± 12,2	78,7 ± 12,8	78,2 ± 12,4	79,0 ± 12,3
IMC (kg/m ²)	25,8 ± 4,2**	28,5 ± 4,8	27,5 ± 4,7	27,9 ± 5,1
Hipertensão na Família (%)	52,9 (41,04 – 64,76)	51,0 (43,18 – 58,82)	50,4 (45,38 – 55,42)	54,7 (52,03 – 57,37)
Sobrepeso/Obesidade (%)	61,8 (50,25 – 73,35)	74,5 (67,68 – 81,32)	69,8 (65,19 – 74,41)	70,2 (67,74 – 72,66)
Hipertensão (%)	50,0 (38,12 – 61,88)*	69,4 (62,19 – 76,61)	33,3 (28,57 – 38,03)	36,3 (33,72 – 38,88)
Cigarro Atual (%)	4,4 (0,47 – 9,27)	4,5 (1,26 – 7,74)	5,5 (3,21 – 7,79)	7,9 (6,45 – 9,35)

As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão (DP).

As frequências são expressas como porcentagens (intervalo de confiança de 95%). * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$ indicam diferenças entre usuários e não usuários de TSF analisadas com o teste t de Student para médias e teste do qui-quadrado para frequências. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal. Sobrepeso/Obesidade: $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Tabela 3 – Relação entre o uso de TSF e hipertensão arterial em indivíduos com diabetes tipo 2 com idade acima de 50 anos*

		Hipertensão	Normotensão	OR (IC95%)
DM2	Tabaco sem Fumaça			
Presente	Usuários de TSF	23,2 (15,80 - 30,60)	49,2 (36,85 - 61,55)	0,31 (0,16 - 0,59)
	Não usuários de TSF	76,8 (69,40 - 84,20)	50,8 (38,45 - 63,15)	
Ausente	Usuários de TSF	21,4 (17,34 - 25,46)	27,3 (22,46 - 32,14)	0,72 (0,51 - 1,02)
	Não usuários de TSF	78,6 (74,54 - 82,66)	72,7 (67,86 - 77,54)	

*Sujeitos mais jovens do que 50 anos mostraram uma relação não significativa. Os dados são expressos como percentagem (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]). OR: Razão de chances (odds ratio); TSF: Tabaco sem fumaça; DM2: Diabetes tipo 2.

(sem tabaco fumado) foi de 21%.²² O grupo que utilizou apenas TSF apresentou valores mais elevados de PA diastólica e uma prevalência mais elevada de HAS diastólica em comparação a indivíduos que não faziam uso de TSF, ou com usuários de TSF e tabaco fumado.²² A associação entre a PA elevada e uso de TSF pode estar relacionada aos níveis de nicotina e concentrações de sódio na composição do TSF. Este resultado pode ser

explicado pelo fato de alguns produtos de TSF conterem grandes quantidades de sódio como parte do bicarbonato de sódio, tampão alcalino necessário para facilitar a absorção da nicotina. O excesso de sódio (excesso de 30 a 40 mEq de sódio por dia) poderia aumentar a PA.²³ No entanto, em 1.061 jogadores profissionais de beisebol, o uso de TSF não esteve relacionado com PA mais elevada em comparação com indivíduos que

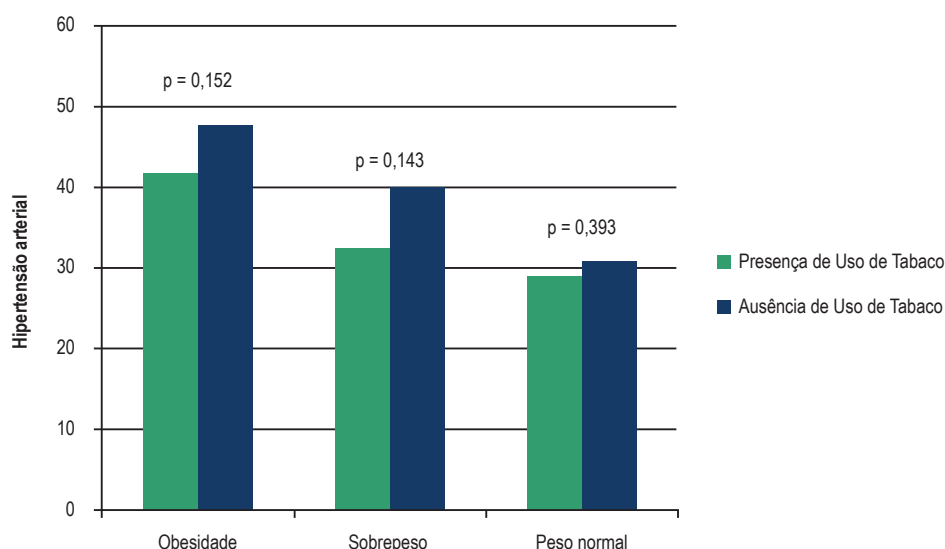


Figura 1 – Frequência da hipertensão arterial de acordo com o estado nutricional e o uso de tabaco sem fumaça. Obesidade: Índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; Sobrepeso: IMC de 25 a 29,9 kg/m²; Peso Normal: IMC < 25 kg/m². p: diferenças entre usuários e não usuários de tabaco por meio do teste do qui-quadrado.

Tabela 4 – Fatores de risco associados à hipertensão*

	OR	IC 95%
Tabaco sem fumaça (chimó)	0,70	0,55 – 0,90
Frequência cardíaca	1,01	1,01 – 1,01
Idade	1,06	1,05 – 1,06
Diabetes tipo 2	1,62	1,17 – 2,22
Sobrepeso/Obesidade	1,65	1,30 – 2,09
Hipertensão na Família	2,19	1,75 – 2,70

* Regressão logística múltipla.

OR: Razão de chances (odds ratio); IC 95%: Intervalo de confiança. Sobrepeso/Obesidade: IMC ≥ 25 kg/m².

não faziam uso de TSF.²⁴ No estudo mencionado acima, a dosagem sérica de nicotina e cotinina (o principal metabólito da nicotina) foi avaliada. Os participantes que utilizaram rapé apresentaram níveis séricos de cotinina e nicotina mais elevados do que aqueles que utilizaram o tabaco de mascar. Os participantes com níveis mais elevados de nicotina apresentaram PA diastólica mais elevada.²⁴ Assim, o teor de sódio e o teor e absorção de nicotina podem variar em diferentes preparações de TSF, potencialmente conferindo diferentes efeitos sobre a PA.

Outra possível explicação para o nosso resultado seria a ocorrência de HAS mascarada em usuários de tabaco. Este efeito foi relatado anteriormente em fumantes, mas não em usuários de TSF. Os fumantes tendem a ter uma PA ambulatorial diurna elevada (quando é mais provável que estes indivíduos fumem) em comparação com suas PAs de consultório (quando é menos provável que fumem).²⁵ O *Second Australian National Blood Pressure Study* também demonstrou que o tabagismo prediz a HAS mascarada.²⁶

O efeito do uso de TSF sobre o nível da PA, observado no presente estudo, foi significativo apenas em sujeitos com DM2. A sensibilidade à nicotina no DM2 foi avaliada comparando os efeitos da infusão aguda de nicotina em pacientes com e sem diabetes.¹⁶ A infusão de nicotina não afetou a quantidade de insulina necessária para manter os níveis de glicose em voluntários saudáveis, porém níveis mais elevados de insulina foram necessários em pacientes com diabetes, indicando que pacientes com DM2 são mais suscetíveis a um efeito negativo da nicotina sobre a sensibilidade à insulina.¹⁶

Em fumantes, a nicotina aumenta agudamente o gasto de energia e pode reduzir o apetite.²⁷ Esse efeito poderia explicar a tendência apresentada por fumantes de terem peso corporal mais baixo do que não fumantes, além do ganho de peso que geralmente ocorre após a cessação do tabagismo.²⁸ Neste estudo, sujeitos com DM2 que usavam TSF tinham IMC mais baixo que os que não a usavam TSF, resultados semelhantes aos observados nos tabagistas. Este estudo encontrou também uma frequência cardíaca mais baixa em usuários de TSF, que pode também ter sido ocasionada pela exposição a uma atividade cronotrópica negativa de alguns componentes do chimó.

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o chimó na Venezuela é produzido principalmente através de métodos tradicionais que geram muitas formulações diferentes para venda, sem doses fixas, e portanto, a dosagem não pode ser caracterizada como ocorre com cigarros. Além disso, a maioria dos componentes derivados da folha de tabaco e suas respectivas doses nas preparações de chimó é desconhecida. Segundo, as concentrações sanguíneas de nicotina ou cotinina não foram avaliadas. Terceiro, não foi realizado um exame oral para avaliar o uso de TSF. Por último, o DM2 foi diagnosticado apenas por autorrelato.

Conclusão

Este estudo demonstra pela primeira vez uma associação negativa entre o uso de chimó e HAS. Muitas formas de TSF têm sido associadas (com evidências contraditórias em alguns casos) com doença cardiovascular, câncer e alterações metabólicas. A base biológica dos achados deste estudo permanece desconhecida. Embora o uso de TSF não tenha sido associado a uma maior frequência de HAS neste estudo, enfatiza-se que o uso de TSF não é uma prática saudável em pacientes com DM2 e, mais importante ainda, o TSF não deve ser interpretado como um meio para reduzir o risco de HAS. Os efeitos da chimó são complexos, em geral não saudáveis e, na prática, um problema de saúde pública que requer mais estudo científico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: González-Rivas JP, Santiago RJG. Obtenção de dados: González-Rivas JP. Análise e interpretação dos dados: González-Rivas JP, Santiago RJG, Mechanick JI, Nieto-Martínez R. Análise estatística: González-Rivas JP. Redação do manuscrito: González-Rivas JP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santiago RJG, Mechanick JI, Nieto-Martínez R. Supervisão / como investigador principal: Mechanick JI, Nieto-Martínez R.

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. World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014: a 30% relative reduction in prevalence of current tobacco use. Geneva; 2014. p. 53-66.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
3. World Health Organization. (WHO). Noncommunicable diseases and mental health. NCD global monitoring framework: indicator definitions and specifications. Geneva; 2014. [Accessed on 2015 Jul 10]. Available from: http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/
4. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69249-0.

5. Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *J Intern Med*. 2008;264(2):187-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x.
6. Norberg M, Stenlund H, Lindahl B, Boman K, Weinehall L. Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? *Scand J Public Health*. 2006;34(6):576-83. doi: 10.1080/14034940600665143.
7. Persson PG, Carlsson S, Svanstrom L, Ostenson CG, Efendic S, Grill V. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med*. 2000;248(2):103-10.
8. Lee P, Hamling J. Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer in Europe and North America. *BMC Med*. 2009;7(1):36. doi: 10.1186/1741-7015-7-36.
9. Piano MR, Benowitz NL, FitzGerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(15):1520-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181f432c3.
10. González-Rivas J, García Santiago R, Araujo Linares N, Echenique Zureche P. Prevalencia de consumo de tabaco no inhalado (chimó) en el municipio Miranda del Estado Mérida, Venezuela. *Rev Ven Endocrinol Metab*. 2011;9(3):99-105.
11. Smokeless Tobacco Fact Sheets. In: 3rd International Conference on Smokeless Tobacco. Stockholm (Sweden). September 22 - 25, 2002. Stockholm: Centre of Public Health Centre for Tobacco Prevention; 2002.
12. Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik C, Sullivan PF. Cigarettes and oral snuff use in Sweden: prevalence and transitions. *Addiction*. 2006;101(10):1509-15. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01550.x.
13. Johansson SE, Sundquist K, Qvist J, Sundquist J. Smokeless tobacco and coronary heart disease: a 12-year follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(4):387-92. Erratum in: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Oct;14(5):722.
14. Yoshikawa H, Hellstrom-Lindahl E, Grill V. Evidence for functional nicotinic receptors on pancreatic beta cells. *Metabolism*. 2005;54(2):247-54. doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.020.
15. Ejiri K, Taniguchi H, Baba S. Participation of nicotinic receptor in hormone release from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989;6(1):53-9.
16. Axelsson T, Jansson PA, Smith U, Eliasson B. Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med*. 2001;249(6):539-44.
17. Nieto-Martínez R, González-Rivas J, García RJ, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del Estado Mérida y su relación con obesidad. Results from VEMSOLS study. *Avances Cardiol*. 2011;31(3):193-200.
18. Hernandez-Hernandez R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens*. 2010;28(1):24-34. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332c353.
19. El Assaad MA, Topouchian JA, Darne BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Press Monit*. 2002;7(4):237-41.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
21. Rani M, Bonu S, Jha P, Nguyen SN, Jamjoum L. Tobacco use in India: prevalence and predictors of smoking and chewing in a national cross sectional household survey. *Tob Control*. 2003;12(4):e4.
22. Pandey A, Patni N, Sarangi S, Singh M, Sharma K, Vellimana AK, et al. Association of exclusive smokeless tobacco consumption with hypertension in an adult male rural population of India. *Tob Induc Dis*. 2009;5:15. doi: 10.1186/1617-9625-5-15.
23. Benowitz NL. Sodium intake from smokeless tobacco. *N Engl J Med*. 1988;319(13):873-4. doi: 10.1056/NEJM198809293191318.
24. Siegel D, Benowitz N, Ernster VL, Grady DG, Hauck WW. Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *Am J Public Health*. 1992;82(3):417-21.
25. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA*. 1991;265(17):2226-8.
26. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM; ANBP2 Management Committee and Investigators. Second Australian National Blood Pressure Study. Reverse 'white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens*. 2002;20(4):639-44.
27. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1986;314(2):79-82. doi: 10.1056/NEJM198601093140204.
28. Chiolerio A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):801-9.

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação Temporal dos Procedimentos de Revascularização Coronariana pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil: Um Panorama de 20 Anos

Temporal Evaluation of Coronary Revascularization Procedures Performed through the Unified Health System (SUS) in Brazil: a 20-year overview

Igor Ribeiro de Castro Bienert,^{1,2} Alexandre Rodrigues,¹ Érika Airi Harada,¹ Karoline Lopes Silva,¹ Amanda Ribeiro Valente,¹ Paulo André da Silva,¹ Joao Carlos Moron Saes Braga,¹ Fabio Salerno Rinaldi,² Fábio Villaça Guimarães Filho,¹ Pedro Beraldo de Andrade^{1,2}

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA,¹ Santa Casa de Misericórdia de Marília,² Marília, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As taxas de mortalidade relacionadas à doença aterosclerótica coronariana (DAC) vêm reduzindo nas últimas décadas devido, em parte, aos avanços nas técnicas de revascularização.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi apresentar uma visão dos últimos 20 anos do tratamento da DAC pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

Métodos: Os dados foram obtidos através dos sistemas TABNET e SIGTAP do SUS e através do IBGE. Os procedimentos foram agrupados nas categorias de revascularização percutânea, cirúrgica e percutânea primária. Foram analisados o número de autorizações de internação hospitalar (AIH), duração média de permanência hospitalar, mortalidade hospitalar, valor do repasse total por procedimento e valores médios da AIH e dos serviços profissional e hospitalar.

Resultados: Entre 1995 e 2015, houve aumento no número de revascularizações cirúrgicas (de 13.198 a 22.559) e percutâneas (de 10.522 a 66.345). De modo semelhante, o número de angioplastias primárias apresentaram aumento entre 2004 e 2015 (de 1.901 a 8.524). Houve uma queda no tempo médio de permanência hospitalar (de 14,4 a 12,8 dias) e da mortalidade hospitalar (de 7,6% a 5,9%) nas revascularizações cirúrgicas e queda da permanência hospitalar (de 5,3 dias a 3,7 dias) mas manutenção da taxa de mortalidade (2,2%) nas revascularizações percutâneas. Nas angioplastias primárias, o tempo médio de permanência hospitalar variou de 5,3 a 5,6 dias e a taxa de mortalidade variou de 7,94% a 7,43% entre 2004 e 2015, respectivamente. O valor médio do repasse total para as revascularizações cirúrgicas variou de R\$ 4.327,57 para R\$ 12.839,13 e para as revascularizações percutâneas de R\$ 2.615,81 a R\$ 6.187,87 entre 1995 e 2015, respectivamente. Os valores equivalentes para as angioplastias primárias foram de R\$ 5.415,58 em 2004 a R\$ 6.581,51 em 2015.

Conclusões: O número de procedimentos de revascularização aumentou no Brasil nos últimos 20 anos, juntamente com uma melhora nas taxas de mortalidade e redução no tempo de permanência hospitalar. Observou-se importante defasagem de valores financeiros em relação à inflação acumulada neste período. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):380-390)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica, Doença da Artéria Coronariana, Custos de Cuidados de Saúde, Angioplastia Coronária com Balão, Sistema Único de Saúde (SUS).

Abstract

Introduction: The mortality rates associated with coronary atherosclerotic disease (CAD) have been declining over the past decades driven, in part, by advances in revascularization techniques.

Objective: The aim of this study was to provide an overview of the past 20 years in the treatment of CAD delivered by the Brazilian Unified Health Care System (SUS).

Methods: The data were obtained from SUS's TABNET and SIGTAP systems and IBGE. The procedures were grouped into the categories percutaneous, surgical, and primary percutaneous revascularizations. The analysis included the number of hospital admission authorizations (AIH), mean length of hospital stay, in-hospital mortality, mean total amount paid by procedure, and mean values paid per AIH and for professional and hospital services.

Results: Between 1995 and 2015, there were increases in the number of surgical revascularizations (from 13,198 to 22,559) and percutaneous revascularizations (from 10,522 to 66,345). Similarly, the number of primary angioplasties increased between 2004 and 2015 (from 1,901 to 8,524). There was a decrease in the mean length of hospital stay (from 14.4 to 12.8 days) and hospital mortality (from 7.6% to 5.9%) for surgical revascularizations, and decrease in mean length of hospital stay (from 5.3 days to 3.7 days) but maintenance of the mortality rates (2.2%) for percutaneous revascularizations. In primary angioplasties, the mean length of hospital stay varied from 5.3 to 5.6 days and the mortality rate varied from 7.94% to 7.43% between 2004 and 2015, respectively. The mean total amount paid for surgical revascularization varied from R\$ 4,327.57 to \$12,839.13 and for percutaneous revascularizations from R\$ 2,615.81 to \$6,187.87 between 1995 and 2015, respectively. Corresponding values for primary angioplasties were R\$ 5,415.58 in 2004 to R\$ 6,581.51 in 2015.

Conclusions: The number of revascularization procedures increased in Brazil over the past 20 years, with an improvement in mortality rates and decrease in length of hospital stay. There was a substantial lag in economic values relative to the inflation accumulated during the period. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):380-390)

Keywords: Myocardial Revascularization; Coronary Artery Diseases; Health Care Costs; Angioplasty, Balloon, Coronary; Unified Health System.

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

Correspondência: Igor Ribeiro de Castro Bienert

Serviço de Hemodinâmica - Hospital das Clínicas de Marília, 1º andar. R. Aziz Atallah, S/N. CEP: 17519-101, Fragata, Marília, SP – Brasil.

E-mail: bienert@famema.br; bienert@me.com

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de mortalidade e incapacidade no Brasil e no mundo.¹ Entre os países em desenvolvimento, há uma tendência a um aumento na mortalidade e morbidade associadas a essas doenças, tornando-as um importante problema de saúde pública, com imposição de elevados custos referentes à assistência médica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as DCVs sejam responsáveis por 17,3 milhões de mortes/ano no mundo e projeta para o ano de 2030 taxas acima de 23,6 milhões de óbitos/ano.²

As doenças arteriais coronarianas (DACs) e, consequentemente, as síndromes coronarianas agudas (SCAs) são as principais causas de morte e hospitalização por DCV. As SCAs representam uma das mais importantes causas de atendimento e admissões nos departamentos de emergência no Brasil.³ O número crescente de casos de infarto agudo do miocárdio (IAM), particularmente nos países em desenvolvimento, é uma das questões de saúde pública mais relevantes da atualidade.

A mortalidade intra-hospitalar da DAC é descrita na literatura como variando entre 3 e 20%, dependendo do estado do paciente à admissão, idade, sexo e qualidade do cuidado recebido. Em decorrência dos avanços no tratamento da SCA, a mortalidade dos quadros agudos de IAM caiu de 30% na década de 1950 para menos de 5% nos registros mais recentes em países desenvolvidos. Isso se deve em grande parte à evolução da cardiologia no que se refere às técnicas percutâneas e cirúrgicas de revascularização do miocárdio.⁴

Segundo dados epidemiológicos americanos, mais de um milhão de pessoas apresentam episódios de IAM anualmente, com cerca de 370 mil mortes atribuídas à DAC.² No Brasil, 31% dos óbitos com causa confirmada estão relacionados às SCAs.⁵ A DAC é também responsável pelo elevado custo das internações hospitalares no Brasil, com impacto significativo no orçamento dos órgãos financiadores da saúde, referente ao gasto com medicamentos, internações prolongadas e custos associados à atenção de alta complexidade.⁶

Com base nestas considerações, o objetivo do presente estudo é fornecer um panorama do tratamento da DAC através da análise dos procedimentos de revascularização realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, avaliando os resultados dos procedimentos de intervenção coronariana percutânea e procedimentos cirúrgicos de revascularização no período de 1995 a 2015, incluindo os resultados clínicos e de gestão financeira,

de modo a fornecer uma visão ao longo dos últimos 20 anos da evolução destas modalidades de tratamento em nosso meio.

Métodos

As informações epidemiológicas de morbimortalidade hospitalar e dos indicadores de saúde para o período de janeiro de 1995 a dezembro de 2015 foram obtidas através da base de dados TABNET do Sistema de Informações Hospitalares do SUS / Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br>).⁷ Os dados da população brasileira, censitários ou estimados, foram obtidos através de informações fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; <http://www.ibge.gov.br>)⁸ para a população brasileira residente por região geográfica no período estudado. A inflação acumulada no período e utilizada na análise foi mensurada pelo Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do IBGE.^{9,10} Os dados referentes a órteses e próteses foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br>).¹¹

Os procedimentos foram agrupados em três categorias de análise, de acordo com o interesse nos resultados: 1 - revascularizações percutâneas (32023014 angioplastia coronariana, 32035012 angioplastia coronariana para implante duplo prótese intraluminal arterial, 48030066 angioplastia coronariana, 48030074 angioplastia coronariana com implante de prótese intraluminal, 48030082 angioplastia coronariana com implante de dupla prótese intraluminal arterial), 2 - revascularizações cirúrgicas (32011016 revascularização miocárdica com uso de extracorpórea, 32038011 revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea, 32039018 revascularização miocárdica com uso de extracorpórea com dois ou mais enxertos, 32040016 revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea com dois ou mais enxertos) e 3 - revascularização percutânea primária (48030112 angioplastia coronariana primária). Foram excluídos desta análise os procedimentos valvares associados a revascularizações cirúrgicas, devido às características específicas deste grupo. Para cada um dos três grupos, foram especificadas as seguintes categorias de análise: número de autorizações de internação hospitalar (AIH) pagas, média de permanência (em dias), taxa de mortalidade, valor médio da AIH, valor médio repassado por serviço profissional, valor médio repassado por serviços hospitalares e valor total repassado pelo SUS.

As variáveis estão expressas em média ou valores totais, conforme fornecidos pelo sistema TABNET. Os cálculos e gráficos foram realizados com os programas Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, EUA) e Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, EUA).

Resultados

Os resultados das categorias dos procedimentos descritos foram agrupados por região e ano de processamento. Os números totais referentes a internações hospitalares (conforme AIHs pagas) estão apresentados nos gráficos da Figura 1.

A Tabela 1 mostra o tempo médio de permanência hospitalar (em dias) e a Tabela 2 apresenta as taxas médias de mortalidade referentes às revascularizações cirúrgicas, ambas estratificadas por região geográfica e ano de processamento. Os mesmos dados referentes às revascularizações percutâneas estão apresentados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente, e referentes às revascularizações percutâneas primárias nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Os dados comparando as mudanças no volume total de procedimentos e valores médios e totais de repasse para os dois maiores grupos de procedimentos (revascularizações cirúrgicas e percutâneas, excluídas as angioplastias primárias) estão apresentados na Figura 2.

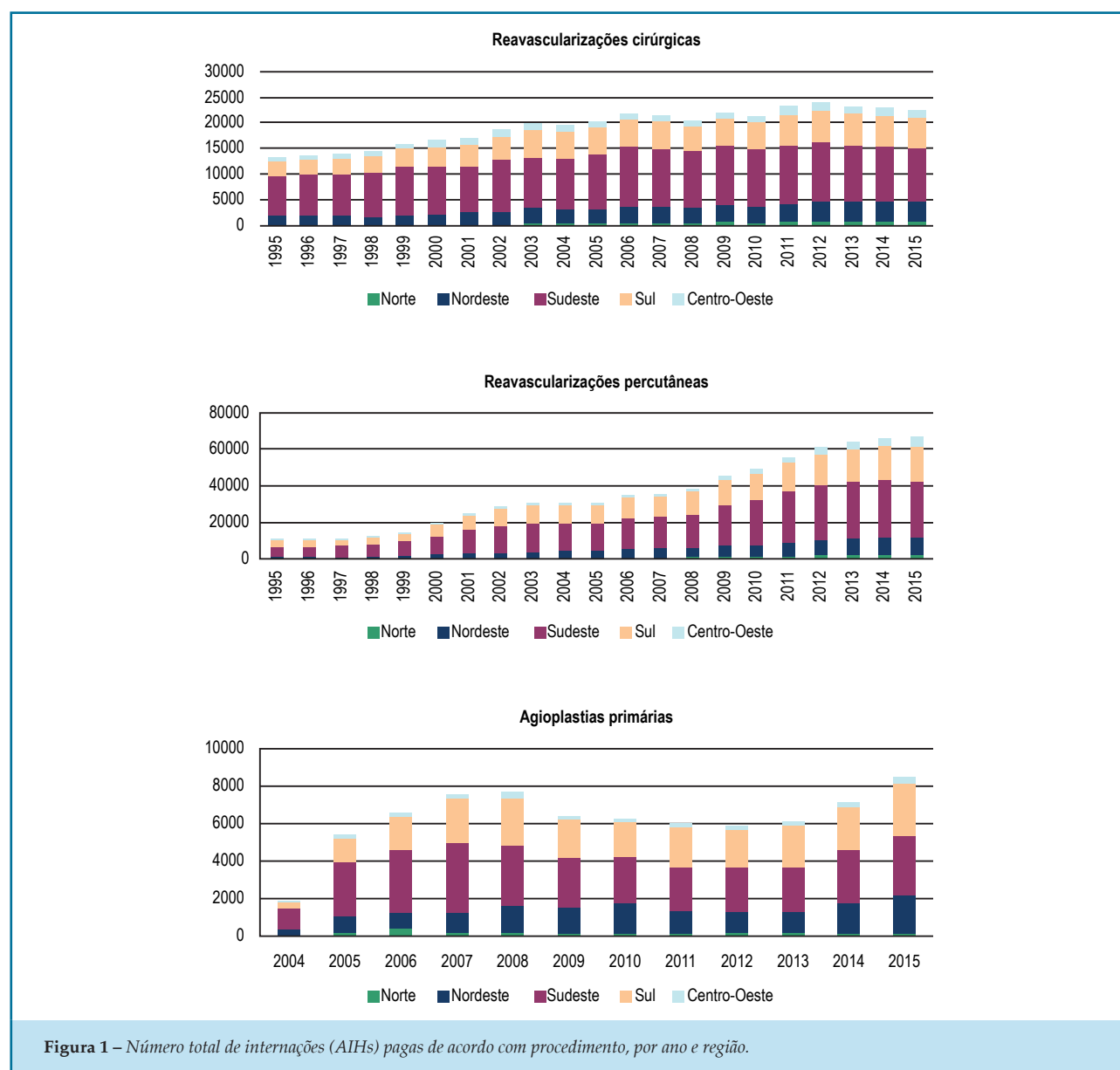


Tabela 1 – Tempo médio de permanência hospitalar (em dias) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações cirúrgicas

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	21,4	12,3	15,4	13,0	14,3	14,4
1996	20,6	12,3	15,8	12,6	14,8	14,6
1997	19,4	11,8	15,4	13,0	13,8	14,4
1998	20,8	11,4	15,5	13,0	14,8	14,4
1999	15,3	11,6	14,6	12,6	14,7	13,8
2000	13,4	10,6	13,6	12,2	14,1	13,0
2001	14,4	10,9	13,3	12,5	13,9	12,8
2002	15,8	11,7	12,8	12,7	14,5	12,8
2003	15,5	10,9	12,6	12,6	13,3	12,4
2004	16,1	10,7	12,9	13,3	12,6	12,7
2005	15,8	10,2	12,3	11,9	11,7	11,9
2006	15,3	10,2	12,4	11,9	10,8	11,9
2007	14,5	10,3	12,3	11,7	12,2	11,9
2008	14,9	10,4	12,3	11,4	11,8	11,8
2009	16,8	10,2	13,1	12,3	11,7	12,5
2010	15,2	10,2	13,4	12,5	11,9	12,7
2011	15,7	10,2	13,6	12,6	12,2	12,8
2012	16,3	10,0	13,6	12,8	12,7	12,8
2013	17,7	10,4	13,4	12,6	12,7	12,7
2014	14,7	10,4	13,5	13,4	13,8	13
2015	15,5	10,5	13,2	13,3	12,9	12,8

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

Em relação ao número total de procedimentos realizados anualmente, o número de revascularizações cirúrgicas aumentou de 13.198 em 1995 para 22.559 em 2015, refletindo um aumento de 70,93%, e o número de procedimentos percutâneos aumentou de 10.522 em 1995 para 66.345 em 2015, refletindo um aumento de 530,53%. O número médio de procedimentos em ambas as categorias teve aproximação máxima no ano 2000, quando o número médio de revascularizações percutâneas chegou próximo a 20 mil. De maneira semelhante, os valores médios de repasse total por cada procedimento tiveram aproximação máxima em 2001, com o grupo de revascularizações percutâneas superando a marca de 100 milhões de reais.

Quanto às angioplastias primárias, os dados estavam disponíveis somente a partir de 2004. Em uma janela de 10 anos, o número total ao ano de angioplastias primárias aumentou de 1.901 em 2004 a 8.524 procedimentos em 2015, um aumento de 348,39%.

Uma análise dos procedimentos realizados de acordo com região geográfica verificou que o número de procedimentos foi mais alto na região Sudeste, seguida pela região Sul. A proporção dos números de procedimentos de acordo com região geográfica não variou significativamente ao longo do período para qualquer dos procedimentos avaliados. Uma análise individual de cada região foge ao escopo deste artigo.

Tabela 2 – Taxas médias de mortalidade (em percentual) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações cirúrgicas

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	22,2	5,9	7,7	7,3	10,4	7,6
1996	11,4	7,5	7,6	6,7	9,5	7,5
1997	16,3	6,9	7,7	7,4	8,8	7,7
1998	7,3	5,7	6,5	6,2	8,2	6,4
1999	5,3	7,0	6,3	6,0	9,3	6,5
2000	9,6	6,7	6,2	7,4	11,2	7,0
2001	10,5	7,5	6,5	7,2	10,1	7,2
2002	7,0	5,9	7,0	6,5	9,4	6,9
2003	8,1	5,3	6,3	6,1	9,7	6,4
2004	11,1	6,0	6,5	7,3	10,2	7,0
2005	7,4	5,2	6,0	6,7	7,8	6,2
2006	7,3	5,1	6,0	6,5	8,8	6,2
2007	7,3	5,1	6,2	6,5	9,5	6,3
2008	10,0	5,5	5,7	7,2	9,4	6,3
2009	7,3	5,6	5,1	5,6	8,5	5,6
2010	8,3	4,8	5,1	6,0	7,2	5,5
2011	9,8	5,4	5,0	5,8	6,2	5,5
2012	7,8	4,5	5,0	6,1	6,9	5,4
2013	10,5	5,6	5,4	6,0	9,4	6,0
2014	7,5	4,9	5,3	6,1	7,3	5,7
2015	8,2	5,4	5,3	6,3	8,1	5,9

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

Em relação aos desfechos hospitalares, verificou-se que a duração média das internações relacionadas a revascularizações cirúrgicas diminuiu de 14,4 dias para 12,8 dias, o que foi acompanhado de uma queda na mortalidade hospitalar de 7,6% para 5,9%. Quanto à duração média das internações para revascularização percutânea, o tempo médio reduziu de 5,3 dias para 3,7 dias, enquanto a taxa de mortalidade se manteve constante em 2,2% ao longo do período avaliado. Para as angioplastias primárias, o tempo médio de internação hospitalar permaneceu relativamente constante, com um pequeno incremento de 5,3 dias para 5,6 dias, enquanto a taxa de

mortalidade apresentou uma pequena queda de 7,94% para 7,43%. Foi observada uma variação significativa entre as regiões avaliadas quanto aos desfechos hospitalares.

Em relação aos valores repassados por procedimento de revascularização cirúrgica no período do estudo, o valor médio do repasse aos hospitais passou de R\$ 4.327,57 em 1995 para R\$ 12.839,13 em 2015 (aumento de 196,68%), enquanto o repasse aos profissionais da saúde passou de R\$ 562,82 em 1995 para R\$ 4.766,31 em 2015 (aumento de 746,86%). Quanto às revascularizações percutâneas, o valor médio do repasse aos hospitais passou de R\$ 2.615,81 em 1995 para R\$ 6.187,87 em 2015

Tabela 3 – Tempo médio de permanência hospitalar (em dias) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações percutâneas

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	19,0	4,9	5,1	5,7	5,4	5,3
1996	0,0	4,0	5,2	5,1	5,7	5,1
1997	2,3	3,4	4,7	5,1	5,2	4,8
1998	1,0	3,1	4,9	5,2	5,4	4,8
1999	0,0	3,3	4,6	5,2	4,7	4,6
2000	9,0	3,3	4,4	4,7	5,5	4,4
2001	6,0	3,6	4,2	4,5	4,4	4,2
2002	4,7	4,3	4,1	4,1	4,1	4,1
2003	3,6	3,6	3,8	4,3	5,0	4,0
2004	4,1	3,5	3,7	4,3	5,4	4,0
2005	4,1	2,7	3,2	3,8	3,3	3,4
2006	3,4	2,8	3,3	3,6	3,3	3,3
2007	4,9	2,8	3,1	3,6	3,5	3,3
2008	4,7	2,9	3,4	3,7	2,8	3,4
2009	4,0	3,2	3,6	4,0	3,2	3,7
2010	3,2	3,2	3,6	4,1	3,2	3,7
2011	4,2	3,4	3,6	4,2	3,3	3,7
2012	4,0	3,6	3,7	4,2	3,3	3,8
2013	3,9	3,6	3,7	4,2	3,3	3,8
2014	3,7	3,7	3,5	4,3	3,5	3,8
2015	3,8	3,6	3,6	4,2	3,3	3,7

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

(aumento de 136,55%), enquanto o repasse aos serviços profissionais passou de R\$ 293,94 em 1995 para R\$ 777,00 em 2015 (aumento de 164,34%).

Discussão

Os dados encontrados neste estudo permitem uma avaliação de uma ampla janela de tempo no contexto do tratamento da doença coronariana no Brasil pelo SUS. Estes dados refletem a evolução do tratamento destas doenças na maior parte da população no Brasil, já que a rede pública atende mais de 70% da população do país, conforme dados do Ministério da Saúde.⁷

No início de 1995, o valor repassado por serviços profissionais representava 13% do valor total repassado por revascularização cirúrgica e 11,23% do valor total repassado por revascularização percutânea. Em 2015, esses valores passaram a 37,12% e 12,56%, respectivamente. Em relação às angioplastias primárias, o valor total do repasse médio aos hospitais permaneceu relativamente constante nos últimos 10 anos, de R\$ 5.415,58 em 2004 a R\$ 6.581,51 em 2015 (aumento de 21,55%), enquanto que o valor médio repassado por serviços profissionais oscilou de R\$ 449,41 para R\$ 961,87 (aumento de 114,03%), representando no período, respectivamente, 8,30% e 14,61% do repasse total por angioplastia primária.

Tabela 4 – Taxas médias de mortalidade (em percentual) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações percutâneas

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	0,0	2,3	1,8	2,8	2,3	2,2
1996	0,0	1,9	1,9	2,8	4,2	2,2
1997	0,0	1,8	1,9	3,0	4,7	2,3
1998	50,0	2,1	2,0	2,9	2,3	2,3
1999	0,0	2,4	1,9	3,4	2,8	2,4
2000	0,0	2,1	1,9	2,9	3,3	2,3
2001	0,0	2,4	1,8	2,9	3,5	2,3
2002	0,0	2,0	1,9	2,6	3,7	2,2
2003	0,5	2,5	1,8	2,3	2,9	2,1
2004	1,5	2,3	1,8	1,9	3,3	2,0
2005	1,5	1,7	1,2	1,5	1,9	1,4
2006	0,9	2,2	1,3	1,4	1,1	1,4
2007	1,1	2,1	1,0	1,7	1,4	1,4
2008	1,5	2,5	1,2	1,3	1,2	1,4
2009	1,4	2,6	1,6	1,8	1,8	1,8
2010	2,0	2,6	1,5	1,6	1,6	1,7
2011	2,0	2,6	1,6	1,9	1,9	1,9
2012	2,2	3,1	1,7	2,0	2,1	2,0
2013	2,4	3,2	1,7	2,0	2,4	2,1
2014	2,4	2,7	1,6	2,2	2,4	2,0
2015	3,1	2,7	1,9	2,2	2,6	2,2

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

Para efeitos comparativos, a inflação do Plano Real medida pelo IPCA e acumulada entre julho de 1994 e dezembro de 2014, ficou em 373,5%, com uma média de 7,6% ao ano. Com a adição de uma inflação de 10,67% em 2015, a inflação acumulada para o período do estudo foi de 384,17%, evidenciando dissociação das curvas de evolução entre valores de repasse e o cenário econômico nacional.

Conclusões

Considerando os dados apresentados, ressalta-se a possibilidade de subnotificações ao sistema de

gerenciamento de dados do SUS. Podem também ter ocorrido imprecisões decorrentes do uso de médias, onde o processo de homogeneização de resultados com variação significativa provenientes de regiões distintas ou mesmo de *outliers* anuais pode ser passível de críticas. Neste sentido, deve ser tratada com ressalva a extrapolação destes parâmetros com objetivo de comparar serviços de atendimento com características não superponíveis.

O aumento no número de procedimentos foi visível, com incremento substancial do volume de todos os grupos de procedimentos e a liderança dos procedimentos percutâneos em relação aos procedimentos cirúrgicos desde o ano 2000. Entre os grupos, as taxas de internação e

Tabela 5 – Tempo médio de permanência hospitalar (em dias) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações percutâneas primárias

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	7,6	5,2	5,1	6,0	6,1	5,3
1996	7,9	6,0	5,6	6,6	6,9	6,0
1997	6,6	5,9	6,3	6,3	5,7	6,2
1998	7,1	5,3	6,3	6,1	5,9	6,1
1999	5,7	5,7	5,9	5,6	5,5	5,7
2000	7,7	5,7	5,7	5,7	5,1	5,7
2001	4,3	5,7	5,6	5,7	5,2	5,6
2002	6,1	5,6	5,6	5,4	5,7	5,5
2003	6,8	5,8	5,6	5,4	6,8	5,6
2004	6,6	6,2	5,8	5,3	5,8	5,7
2005	6,7	5,9	5,6	5,4	4,8	5,6
2006	4,5	5,6	5,5	5,8	4,9	5,6
2007	7,6	5,2	5,1	6,0	6,1	5,3
2008	7,9	6,0	5,6	6,6	6,9	6,0
2009	6,6	5,9	6,3	6,3	5,7	6,2
2010	7,1	5,3	6,3	6,1	5,9	6,1
2011	5,7	5,7	5,9	5,6	5,5	5,7
2012	7,7	5,7	5,7	5,7	5,1	5,7
2013	4,3	5,7	5,6	5,7	5,2	5,6
2014	6,1	5,6	5,6	5,4	5,7	5,5
2015	6,8	5,8	5,6	5,4	6,8	5,6

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

mortalidade de maneira geral apresentaram uma pequena queda ou permaneceram estáveis. Por fim, embora os valores totais repassados aos hospitais e profissionais da saúde tenham aumentado durante o período do estudo, permaneceram em média bem abaixo da inflação, especialmente no grupo de revascularizações percutâneas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bienert IRC, Andrade PB. Obtenção de dados: Harada EA, Silva KL, Valente AR. Análise e interpretação dos dados: Bienert IRC, Rodrigues A, Silva PA, Braga JCMS, Rinaldi FS, Andrade PB. Análise estatística: Rinaldi FS. Redação do manuscrito: Bienert IRC, Harada EA, Silva KL, Valente AR. Revisão

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bienert IRC, Rodrigues A, Silva PA, Braga JCMS, Guimarães Filho FV, Andrade PB.

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.

Tabela 6 – Taxas médias de mortalidade (em percentual) por região geográfica e ano de processamento para as revascularizações percutâneas primárias

Região	N	NE	SE	S	CO	Média
1995	5,88	11,2	6,41	8,97	6,56	7,94
1996	7,91	6,2	5,91	8,67	5,74	6,65
1997	9,69	6,99	6,06	7,29	11,21	6,9
1998	7,69	7,06	6,82	8,45	8,71	7,44
1999	9,13	6,12	6,26	7,36	8,74	6,77
2000	5,76	7,1	6,57	7,17	6,72	6,87
2001	8,78	7,17	7,83	6,13	14,48	7,33
2002	7,04	7,15	7,89	6,95	9,55	7,44
2003	6,88	8,06	7,43	7,01	9,03	7,43
2004	5,39	8,66	6,75	6,39	8,08	6,96
2005	7,38	5,61	7,21	5,51	8,42	6,33
2006	6,77	6,13	7,18	6,56	6,05	6,66
2007	5,88	11,2	6,41	8,97	6,56	7,94
2008	7,91	6,2	5,91	8,67	5,74	6,65
2009	9,69	6,99	6,06	7,29	11,2	6,9
2010	7,69	7,06	6,82	8,45	8,71	7,44
2011	9,13	6,12	6,26	7,36	8,74	6,77
2012	5,76	7,1	6,57	7,17	6,72	6,87
2013	8,78	7,17	7,83	6,13	14,48	7,33
2014	7,04	7,15	7,89	6,95	9,55	7,44
2015	6,88	8,06	7,43	7,01	9,03	7,43

Abreviaturas: N: região Norte; NE: região Nordeste; SE: região Sudeste; S: região Sul; CO: região Centro-Oeste.

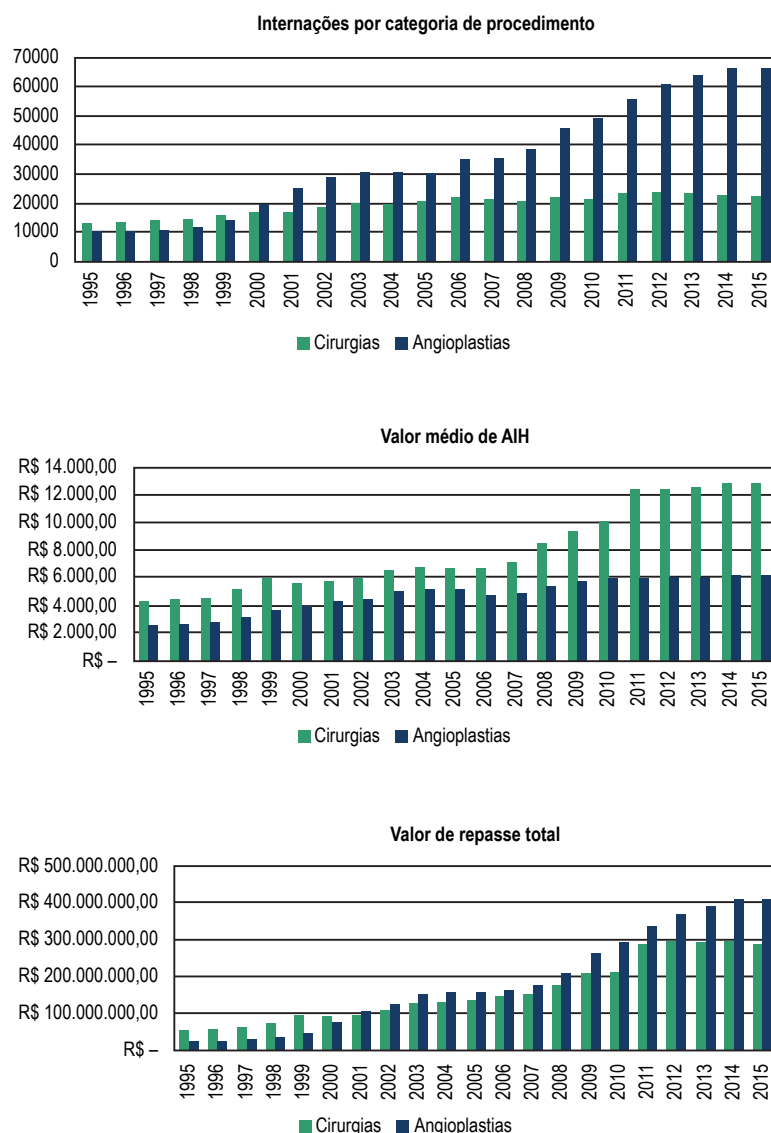


Figura 2 – Comparativo de acordo com grupo de procedimento, por ano.

Referências

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease and injury series, volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Health Organization/ Harvard School of Public Health/ World Bank; 1997. ISBN: 0-9655 466-0-8
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. / American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2016;133(4):447-54. doi:10.1161/CIR.0000000000000366.
3. Marques R, Mendes A, Leite MG, Barbosa EC. Custos da cadeia de procedimentos no tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospitais brasileiros de excelência e especializados. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(1):104-11.
4. Piegas LS, Bittar OJ, Haddad N. Cirurgia de revascularização miocárdica: resultados do Sistema Único de Saúde. Arq Bras Cardiol. 2009;93(5):555-60. PMID: 20084319
5. Bastos AS, Beccaria LM, Contrin LM, Cesarino CB. Tempo de chegada do paciente com infarto agudo do miocárdio em unidade de emergência. Ver Bras Cir Cardiovasc. 2012; 27(3):411-8.
6. Guimarães RM, Andrade S, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM, Jacques FV. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. Ver Panam Salud Publica. 2015;37(2):83-9.
7. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de saúde (TABNET). [Internet]. [Acesso em 2016 dez 11]. Disponível em : datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativas de população. [Internet]. [Acesso em 2016 dez 11]. Disponível em : www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa_pop.shtm.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo- IPCA e INPC. [Internet]. [Acesso em 2016 dez 11]. Disponível em: www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc/defaultinpc.shtm.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde. [Internet]. [Acesso em: 2016 dez 11]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17961-71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia2015>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. SIGTAP- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [Acesso em 2016 dez 14]. Disponível em: sigtap.datasus.gov.br/tabela/app/sec/inicio/jsp.



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



Evolução Doppler Ecocardiográfica das Lesões Valvares Mitral e Aórtica em Crianças e Adolescentes com Cardite Reumática Subclínica e Leve

Doppler Echocardiographic Follow-Up of Mitral and Aortic Regurgitation in Children and Adolescents with Subclinical and Mild Rheumatic Carditis

Lelia Maria de Almeida Carvalho, Fátima Derlene da Rocha Araújo, Zilda Maria Alves Meira

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: As cardites reumáticas leve e subclínica se diferenciam basicamente pela ausculta de sopro regurgitativo mitral. A evolução destas formas não está bem estabelecida na literatura.

Objetivo: Avaliar a evolução das cardites reumáticas leve e subclínica, considerando as valvites mitral e/ou aórtica (fase aguda) e a regressão, manutenção ou piora delas ao final do seguimento (fase crônica).

Métodos: Estudo retrospectivo, longitudinal, incluindo pacientes com cardites reumáticas leve e subclínica. A evolução ecocardiográfica das valvites mitral e/ou aórtica foi comparada nos dois grupos, considerando a análise ao final do seguimento. Foram utilizados o teste qui quadrado e as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, com nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 125 pacientes, sendo 69 (55,2%) com cardite reumática subclínica e 56 (44,8%) com cardite reumática leve, com média de idade na fase aguda de $10,4 \pm 2,6$ anos e, ao final do estudo, de $19,9 \pm 4,6$ anos. O tempo de seguimento variou de 2 a 23 anos (média: $9,38 \pm 4,3$ anos). Na fase aguda, a regurgitação mitral leve/moderada ou moderada foi mais frequente nos pacientes com cardite reumática leve ($p = 0,001$). A regurgitação aórtica leve ou leve/moderada também foi mais comum no grupo de cardite reumática leve ($p = 0,045$). Na fase crônica, observou-se que tanto a regurgitação mitral ($p < 0,0001$) quanto a regurgitação aórtica ($p = 0,009$) foram mais frequentes nos pacientes com cardite reumática leve, e a sobrevida livre de valvopatia residual foi maior no grupo de cardite reumática subclínica ($p = 0,010$). A regurgitação mitral residual foi maior no grupo de cardite reumática leve ($p < 0,0001$), e a regurgitação aórtica residual foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,099$).

Conclusão: A resolução da regurgitação mitral foi maior nos pacientes com cardite reumática subclínica, e a involução da regurgitação aórtica foi menos frequente e semelhante nos dois grupos. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):391-400)

Palavras-chave: Miocardite, Cardiopatia Reumática, Valva Mitral / anormalidades, Valva Aórtica / anormalidades, Ecocardiografia Doppler, Criança, Adolescente.

Abstract

Background: Mild rheumatic carditis (MRC) and subclinical rheumatic carditis (SRC) are basically differentiated through auscultation of mitral regurgitation murmur. The evolution of these forms is not well established in the literature.

Objective: To evaluate the evolution of mild and subclinical rheumatic carditis, considering mitral and aortic regurgitation (acute phase) and regression, maintenance or worsening of these diseases at the end of follow-up (chronic phase).

Methods: Retrospective, longitudinal study, including patients with mild and subclinical rheumatic carditis. The echocardiographic evolution of mitral and aortic regurgitation was compared in both groups, considering the analysis at the end of follow-up. The Chi-square test and Kaplan-Meier survival curves were used, with significance level established at $p < 0.05$.

Results: A total of 125 patients were included, 69 (55.2%) with subclinical rheumatic carditis and 56 (44.8%) with mild rheumatic carditis, with a mean age in the acute phase of 10.4 ± 2.6 years and, at the end of study, 19.9 ± 4.6 years. The time of follow-up ranged from 2 to 23 years (mean: 9.38 ± 4.3 years). In the acute phase, mild/moderate or moderate mitral regurgitation was more frequent in patients with mild rheumatic carditis ($p = 0.001$). Mild or mild/moderate aortic regurgitation was also more common in the mild rheumatic carditis group ($p = 0.045$). In the chronic phase, we observed that both mitral ($p < 0.0001$) and aortic regurgitation ($p = 0.009$) were more frequent in patients with mild rheumatic carditis, and survival free of rheumatic heart disease was higher in the subclinical rheumatic carditis group ($p = 0.010$). Residual mitral regurgitation was higher in the mild rheumatic carditis group ($p < 0.0001$), and residual aortic regurgitation was similar in both groups ($p = 0.099$).

Conclusion: Mitral regurgitation resolution was higher in patients with subclinical rheumatic carditis, and the involution of aortic regurgitation was less frequent and similar in both groups. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):391-400)

Keywords: Myocarditis; Rheumatic Heart Disease; Mitral Valve / abnormalities; Aortic Valve / abnormalities; Echocardiography, Doppler; Child; Adolescent.

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

Correspondência: Fátima Derlene da Rocha Araújo

Rua Indiana, 789, apto. 301. CEP: 30460-350. Jardim América, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: fatima.derlene@hotmail.com; cleverpsi@hotmail.com

Introdução

A Febre Reumática (FR) ainda é responsável por alta morbidade e mortalidade entre jovens de países em desenvolvimento, apesar do declínio da FR Aguda (FRA) e da Cardiopatia Reumática Crônica (CRC) nos países desenvolvidos.¹⁻⁴ O Brasil é considerado um país de média prevalência da doença, com taxa de 3,6/1.000.² Estudos de *screening* ecocardiográfico (eco) realizados em escolares na região metropolitana de Belo Horizonte (MG) mostraram prevalência em torno de 40/1.000.^{5,6}

Sabe-se que a cardite é a manifestação mais grave da FRA, por ser a única que pode deixar sequelas. A cardite pode ser subclínica (ausculta cardíaca normal) ou clínica (ausculta de sopros de Regurgitação Mitral – RM e/ou aórtica, com ou sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca). A cardite leve caracteriza-se basicamente pela ausculta de sopro de RM, enquanto que, na subclínica, a ausculta cardíaca é normal, e as alterações ecocardiográficas são semelhantes às observadas na cardite leve. A evolução destas duas formas de apresentação da cardite não está bem estabelecida na literatura, particularmente em relação à cardite subclínica. Na cardite moderada ou grave, já é esperada maior frequência de lesões valvares residuais. Porém, no envolvimento cardíaco leve e subclínico, não se sabe qual a possibilidade de resolução destas lesões ou mesmo se há evolução para regurgitação mais grave ou estenose mitral.⁷⁻⁹

Na última revisão dos critérios de Jones,¹⁰ passou-se a considerar a cardite subclínica como manifestação maior em todos os pacientes, sejam eles procedentes de países de alta ou baixa prevalência. No nosso serviço, o exame eco já vem sendo realizado desde 1992 em todos os pacientes com diagnóstico de FRA, com ou sem alteração na ausculta cardíaca, e no seguimento dos mesmos.

O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução das cardites reumáticas leve e subclínica, considerando as valvites mitral e/ou aórtica (fase aguda) e a regressão, manutenção ou piora delas ao final do seguimento (fase crônica).

Métodos

Trata-se de estudo observacional, longitudinal, retrospectivo (coorte concorrente), conduzido em ambulatório específico para o atendimento de pacientes com FR. Os pacientes foram recrutados a partir de dados registrados no serviço, no período de 1992 a 2014.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de FRA segundo os critérios de Jones,^{10,11} com cardite subclínica (ausculta cardíaca normal e valvite mitral e/ou aórtica no eco) e cardite leve (sopro de RM e valvite mitral e/ou aórtica no eco) em uso regular da profilaxia secundária. Todos tinham exame ecocardiográfico realizado nas fases aguda e crônica, após período de seguimento de 2 ou mais anos.

Os pacientes foram alocados em dois grupos, a saber aqueles com Cardite Reumática Subclínica (CRS) e com Cardite Reumática Leve (CRL).

O grau da regurgitação valvar ao exame Doppler ecocardiográfico, nas fases aguda e crônica, foi classificado em ausente, leve, leve/moderado e moderado, segundo critérios estabelecidos pela *American Society of Echocardiography* (ASE).¹² Os critérios morfológicos e Doppler ecocardiográficos utilizados para a definição da RM e da Regurgitação Aórtica (Rao) não fisiológica foram baseados em consenso estabelecido pelo grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde e outros autores.¹¹⁻¹⁵

Na análise da evolução das lesões valvares, foram considerando o primeiro eco da fase aguda e o último da fase crônica. Valvopatia residual foi definida como persistência de qualquer grau de RM associada à RAo ou à RM maior que leve. A boa evolução foi definida como ausência de disfunção valvar ou permanência de RM leve na última avaliação.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição UFMG (CAAE 31821614.0.0000.5149).

Análise estatística

As análises foram processadas pelo *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A normalidade da distribuição das variáveis foi testada pela estatística de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão, e as variáveis com distribuição não paramétrica, como mediana e seus valores máximo e mínimo. As variáveis categóricas foram descritas como números e/ou porcentagens. Para comparação das médias das idades, foi utilizado o teste *t* de Student não pareado. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui quadrado de Pearson ou teste de Fisher, quando apropriado. Para a avaliação da sobrevivência livre de valvopatia residual, empregou-se a curva de Kaplan-Meier com teste de *Log-rank*. Todos os testes foram realizados considerando nível de

significância de 5%, probabilidade bicaudal e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%).

Resultados

Dos 462 pacientes que estavam em acompanhamento regular no serviço e tinham realizado eco nas fases aguda e crônica, 330 apresentaram cardite, sendo 135 (40,9%) classificadas como com cardite reumática leve e 72 (21,8%) com cardite reumática subclínica. Destes, 125 pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo que 69 (55,2%) foram alocados no Grupo CRL e 56 (44,8%) no Grupo CRS (Figura 1).

A idade da apresentação da fase aguda foi de 5 a 15 anos (média de $10,4 \pm 2,6$ anos). A idade ao final do estudo foi de 10 a 34 anos (média de $19,9 \pm 4,6$ anos), e o tempo de seguimento variou de 2 a 23 anos (média de $9,38 \pm 4,3$ anos). Ao final do estudo, 51,2% tinham idade entre 10 e 20 anos e 47,2% entre 21 e 30 anos. Houve predominância do sexo feminino (64%) e a FRA foi mais frequente na faixa etária de 5 a 10 anos (54,4%).

Houve maior associação de coreia com cardite subclínica ($p < 0,0001$) e de artrite com cardite leve ($p < 0,0001$). As características gerais da população dos dois grupos estão demonstradas na tabela 1.

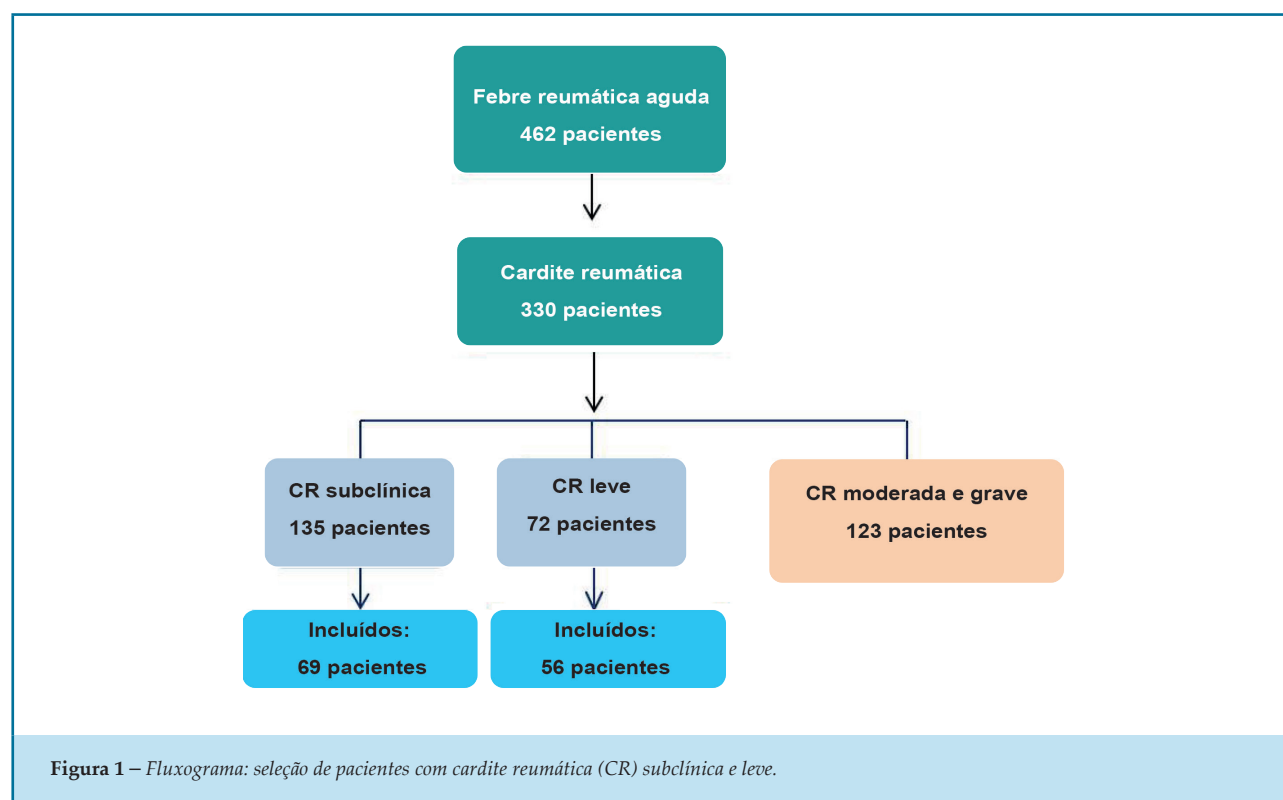


Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com cardite subclínica (n=69) e leve (n=56)

Características	Cardite reumática		Valor de p
	Subclínica	Leve	
Sexo feminino	44	36	0,551
Presença de coreia	53	16	< 0,0001
Presença de artrite	24	47	< 0,0001
Idade na fase aguda, média, anos	$10,3 \pm 2,6$	$10,4 \pm 2,7$	0,913
Idade ao final do estudo, média, anos	$19,2 \pm 4,1$	$20,7 \pm 5,0$	0,071

Nenhum paciente dos Grupos CRL e CRS fez uso de corticoide na fase aguda, mesmo aqueles nos quais foi constatada regurgitação valvar de grau moderado ao eco. De acordo com o protocolo terapêutico vigente no serviço, o corticoide apenas era usado em paciente com cardite moderada ou grave. Todos estavam em profilaxia secundária regular com penicilina G benzatina aplicada a cada 21 (a maioria) ou 28 dias. Não houve relato de recidivas em nenhum dos pacientes.

Análise ecocardiográfica das valvites reumáticas mitral e aórtica (fase aguda)

Todos os pacientes com cardite reumática leve apresentavam RM no eco realizado na fase

aguda. Apenas um paciente com cardite reumática subclínica não apresentou RM, mas exibia alteração da morfologia da valva mitral e RAo leve não fisiológica. No Grupo CRL, houve maior frequência de RM leve/moderada ou moderada em comparação ao Grupo CRS ($p = 0,001$).

Já a RAo esteve presente em 20 (29%) pacientes com cardite reumática subclínica e em 27 (48%) com cardite reumática leve. No Grupo CRS, todas as RAo foram de grau leve, mas no Grupo CRL, ocorreram quatro casos de RAo leve/moderada ($p = 0,045$). A forma de acometimento valvar mitral e aórtico em cada grupo está discriminada na tabela 2.

Tabela 2 – Envolvimento valvar na cardite reumática subclínica e leve

Envolvimento valvar	Cardite reumática	
	Subclínica	Leve
RM isolada	49	29
RAo isolada	1	1
RM + RAo	19	26

RM: regurgitação mitral; RAo: regurgitação aórtica.

Análise ecocardiográfica das valvopatias reumáticas mitral e aórtica (fase crônica)

Na fase crônica da FR (Figura 2), segundo a avaliação ecocardiográfica, a RM esteve presente em 47 (68%) dos pacientes do Grupo CRS, sendo que em apenas dois o grau da lesão era leve/moderado. Já no Grupo CRL, houve persistência da RM em 54 (96,4%), sendo em 15 (28,8%) de grau leve/moderado ou moderado ($p < 0,0001$).

Quanto à avaliação ecardiográfica da valva aórtica na fase crônica (Figura 3), a RAo foi leve em nove (13%) pacientes do Grupo CRS e em 19 (34%) pacientes do Grupo CRL, sendo que RAo leve/moderada foi encontrada em quatro pacientes do Grupo CRL ($p = 0,009$).

A forma de acometimento valvar mitral e aórtico em cada grupo está discriminada na tabela 3.

Análise evolutiva das lesões valvares

O tempo de realização do eco na fase crônica variou de 2 a 23 anos com média de $9,38 \pm 4,3$ anos (mediana de 9 anos).

Em relação à evolução da RM observou-se que, dos 69 pacientes do Grupo CRS, 22 (31,9%) tiveram resolução total. Dentre os que resolveram, em 18 (81,8%) a RM era leve e, em quatro (18,2%), a RM era leve/moderada na fase aguda. Já dos 56 pacientes do Grupo CRL, apenas quatro (7,1%) tiveram resolução total da RM, sendo um (25%) RM leve e três (75%) RM moderada na fase aguda. Observou-se maior resolução da RM no Grupo CRS ($p < 0,0001$). A RM também regrediu mais frequentemente quando isolada e não associada com RAo ($p < 0,0001$; *odds ratio* 2,51; IC95% 1,53-4,09) nos dois grupos. Nenhum paciente apresentou evolução para lesões estenóticas. Apenas dois pacientes do Grupo CRS apresentaram leve piora da RM: de grau leve, na fase aguda, para leve/moderado, na fase crônica.

Quanto à evolução da RAo, nos pacientes com cardite reumática subclínica, sua resolução ocorreu em 13 (18,8%) deles, sendo todos com RAo anteriormente leve. Nos pacientes com cardite reumática leve, a resolução da RAo foi observada em nove (16,1%) pacientes, sendo todos eles também com lesão previamente leve. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,099$).

Em nenhum dos dois grupos houve resolução da RAO de grau leve/moderado.

Os dados relativos à evolução ecocardiográfica das lesões valvares mitral e aórtica estão discriminados nas figuras 2 e 4.

A avaliação das curvas de sobrevida por Kaplan-Meier quanto a sobrevida livre de valvopatia residual (CRC), definida como presença de RM maior que leve ou RM

leve associada à RAO, mostrou diferença entre os dois grupos ($p = 0,010$), sendo maior nos pacientes com CRS, devido à maior resolução da RM. Quando considerada a sobrevida livre de RAO, não houve diferença nos dois grupos ($p = 0,099$).

As curvas de sobrevida para valvopatia residual (CRC) e para valvopatia residual aórtica estão demonstradas nas figuras 3 e 5.

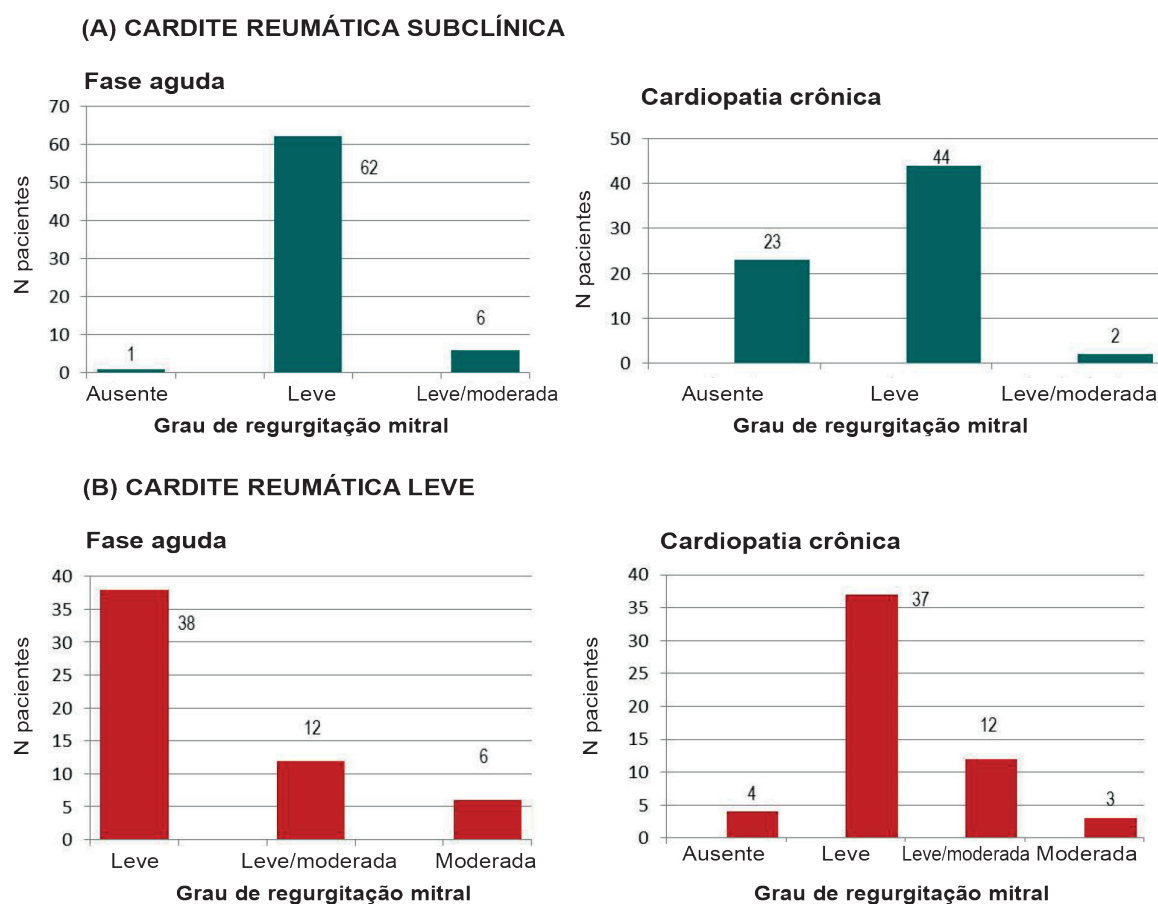


Figura 2 – Evolução ecocardiográfica da regurgitação mitral nos pacientes com cardite reumática subclínica (A) e leve (B).

Discussão

A frequência cardite reumática leve e cardite reumática subclínica na população estudada foi de 40,9% e 21,8%, respectivamente. Na literatura, observa-se grande variação da frequência de cardite reumática subclínica, variando de 16,7 a 43,3%,^{7,16-20} o mesmo ocorrendo em

relação à cardite reumática leve, o que pode ser explicado pela diferença nos critérios de classificação.^{7,8,16,19}

A maior frequência observada de associação de artrite com cardite reumática leve e de coreia com cardite reumática subclínica está de acordo com o descrito por outros autores.^{8,19-24} Houve concordância também sobre a predominância do acometimento

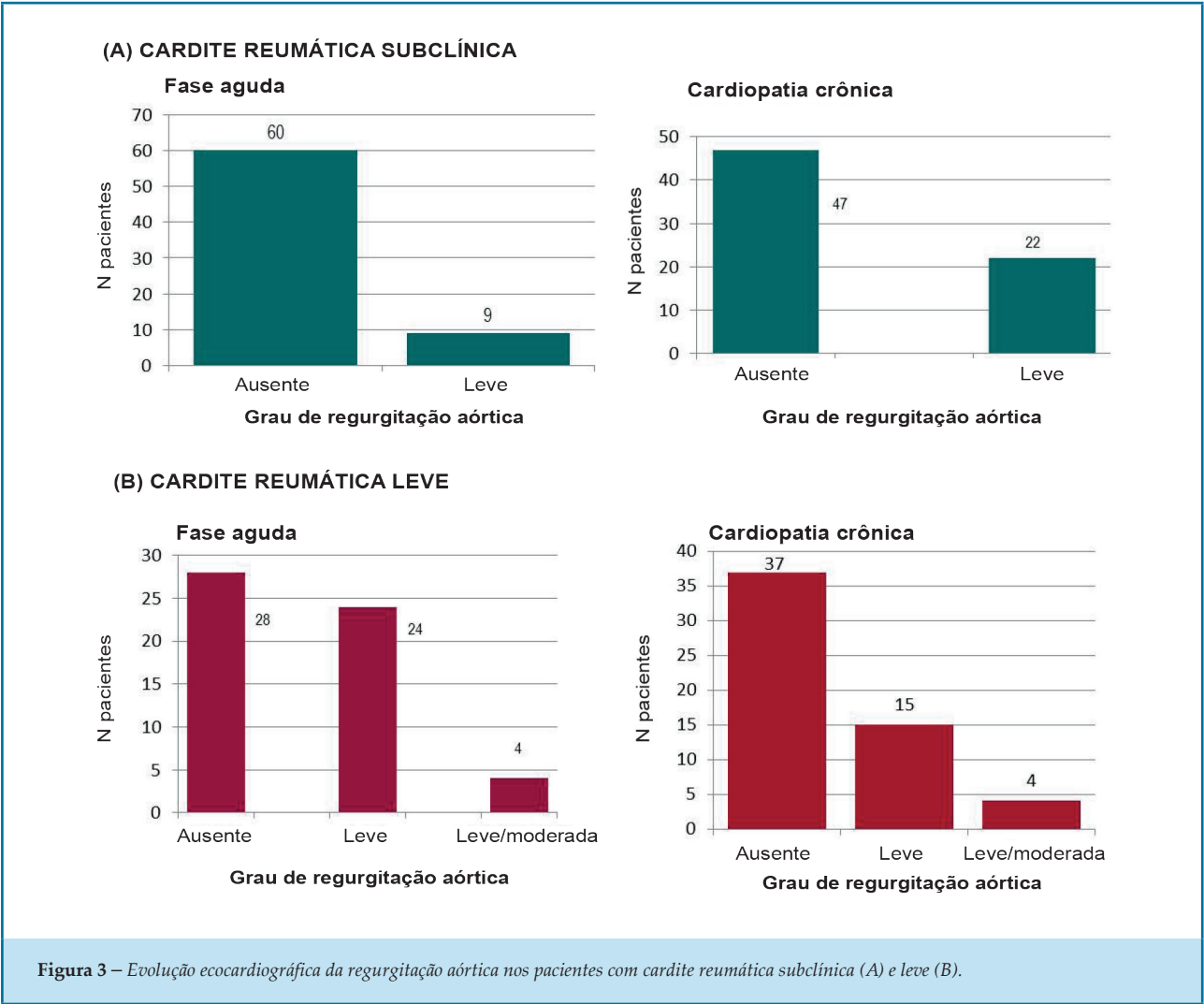


Tabela 3 – Valvopatia reumática crônica nos pacientes que apresentaram cardite subclínica e leve		
Envolvimento valvar	Cardite reumática	
	Subclínica	Leve
Ausente	20	1
RM isolada	38	36
RAo isolada	2	1
RM + RAo	9	18

RM: regurgitação mitral; RAo: regurgitação aórtica.

valvar mitral nos dois grupos estudados, tanto na fase aguda quanto na crônica.^{7-9,25}

Estudos pregressos já concluíram que a evolução para CRC é proporcional à gravidade da cardite:

quanto mais grave a lesão valvar no surto inicial, pior o dano valvar na fase crônica.⁷ Todavia, ainda é pouco elucidada a evolução ecocardiográfica das lesões valvares (mitral e aórtica) presentes nos pacientes com

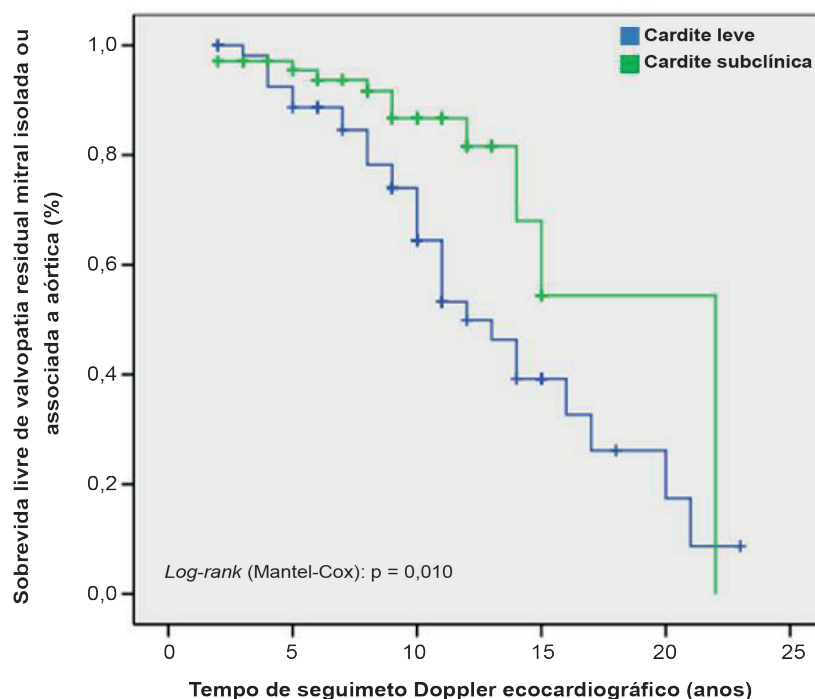


Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de valvopatia residual (regurgitação mitral maior que leve, associada ou não à regurgitação aórtica) nos pacientes com cardite subclínica e leve.

CRS e CRL quanto à progressão para maior gravidade ou surgimento de lesões estenóticas, ou se permanecem estáveis ou se regredem.

Historicamente, antes do uso do exame ecocardiográfico, Décourt²⁶ descreveu que, em pacientes com cardite de grau leve, cerca de 80% das manifestações clínicas desapareciam, assim como as lesões valvares residuais. Thomas,²⁷ na década de 1960, também relatou que, no acompanhamento de pacientes que não tiveram anormalidades cardíacas na fase aguda, o exame clínico se manteve normal, sem sopro. Diferentemente desta era pré-ecocardiográfica, quando se considerava apenas a evolução clínica (persistência do sopro), estudos posteriores demonstraram que a lesão valvar persiste com maior frequência. Dos 56 pacientes com cardite reumática leve aqui avaliados, em apenas quatro (7%) a RM regrediu segundo a avaliação ecocardiográfica. Já nos 69 pacientes com cardite reumática subclínica, 22 (31,9%) tiveram resolução total da RM. Estes dados corroboram os achados de estudo anterior, no qual observou-se resolução da RM em 28% dos pacientes com cardite reumática subclínica.⁸

Diversos autores concluíram que as lesões valvares subclínicas podem persistir por longo tempo. Figueroa et al.¹⁸ observaram que metade dos pacientes, ao final de 5 anos de acompanhamento, permanecia com lesões valvares ao exame ecocardiográfico, sem observar evolução para regurgitação grave ou lesão estenótica. Dos 40 pacientes com cardite reumática subclínica do estudo de Ozkutho e Hallioglu,²⁸ 33 apresentaram RM, seis RAO e somente um RM associada com RAO. Após período de seguimento médio de 18 meses, constatou-se que a lesão valvar desapareceu em 23 pacientes (57,5%). Entretanto, no presente estudo, considerando evolução média de 10 anos, houve menor frequência de regressão total da RM, que ocorreu em 22/69 (31,9%). Karaaslan et al.²⁹ acompanharam 23 pacientes com cardite reumática subclínica (19 com RM, um com RAO e três com RM e RAO), com seguimento médio de 9,91 meses. A análise ecocardiográfica neste período demonstrou que o grau de RM melhorou em 13 pacientes (59,1%) e desapareceu completamente em seis (27,3%). A RAO melhorou em dois e desapareceu completamente em dois.

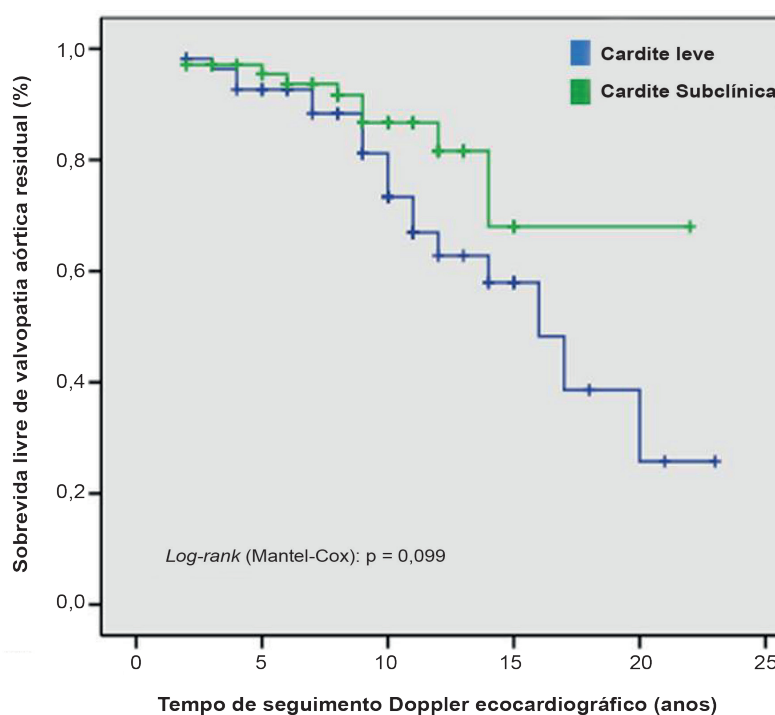


Figura 5 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de valvopatia aórtica residual nos pacientes com cardite subclínica e leve.

Meira et al.,⁷ em estudo comparativo da evolução ecocardiográfica das lesões valvares em 258 crianças e adolescentes com FR, em seguimento de 2 a 15 anos, observaram a involução das lesões em 25% nos pacientes com cardite reumática leve, 2,5% com cardite moderada e em nenhum com cardite grave. Comparando com o presente estudo, a involução no Grupo CRL ocorreu em 7%.

Pekpak et al.,³⁰ em avaliação de 56 pacientes com FRA, 103 (66%) apresentaram cardite, dos quais em 29 (28,2%) foi cardite reumática subclínica. Após 1 ano ou mais de acompanhamento, nenhum paciente apresentou piora da lesão valvar; em quatro (15%), a disfunção valvar manteve-se inalterada; e em 25 (85%) regrediu. A taxa de regressão foi maior que a observada no presente estudo (37,6%).

Basturk et al.³¹ acompanharam 30 pacientes com cardite reumática subclínica e compararam a evolução ecocardiográfica deles com a de 82 pacientes com cardite clínica, após pelo menos 2 anos de doença. Eles observaram que a taxa de regressão foi similar nos dois grupos e que não houve resolução da RAO isolada, mas houve recuperação significativa da RM isolada ou quando associada à RAO.

O atual estudo é o primeiro que compara a evolução ecocardiográfica da cardite reumática subclínica com a leve, em um período médio de quase uma década. A evolução mais favorável foi da RM no Grupo CRS e esteve relacionada à ocorrência de RM isolada na FRA. Observou-se maior persistência das alterações nos pacientes com associação de RM e RAO. Nesta associação, há menor probabilidade de as disfunções mitral e aórtica serem fisiológicas. Este fato nos leva a deduzir que pode haver dificuldade de diferenciação da RM leve não fisiológica da fisiológica. Quando ocorre sopro correspondente à RM, há disfunção valvar mais significativa no exame ecocardiográfico, e a possibilidade de confusão com RM fisiológica é também menos provável. A RAO fisiológica é rara na idade avaliada, e nem os pacientes com cardite reumática leve e nem aqueles com cardite reumática subclínica apresentaram sopro correspondente na fase aguda.

Nos pacientes que apresentam outras manifestações maiores na fase aguda (coreia e/ou artrite), a avaliação ecocardiográfica nesta fase não influencia no diagnóstico e nem na abordagem terapêutica, mas no acompanhamento destes pacientes é importante determinar se há persistência ou piora do envolvimento valvar, com

avaliação ecocardiográfica no final do período proposto para a profilaxia secundária. Pacientes com ausculta normal aos 25 anos de idade ou após 10 anos de uso de profilaxia secundária podem apresentar disfunção valvar maior que grau leve ou mesmo evolução para estenose mitral (área valvar $< 4 \text{ cm}^2$ e $> 2,5 \text{ cm}^2$).⁸

Limitações

Este estudo possui limitações inerentes a estudo longitudinal, com longo período de acompanhamento. Na fase inicial do estudo, os critérios ecocardiográficos de valvite/valvopatia mitral e aórtica não estavam ainda bem estabelecidos. Isto pode ter influenciado nos achados, principalmente com relação à diferenciação da RM leve fisiológica e não fisiológica. As avaliações ecocardiográficas das disfunções valvares mitral e aórtica, realizadas após a publicação dos critérios da *World Heart Federation* em 2012, podem ter sido mais acuradas a partir desta data.³²

Conclusão

A melhor evolução da cardite reumática subclínica foi atribuída à menor frequência de regurgitação mitral residual. Entretanto, considerando-se a evolução da regurgitação aórtica, não houve diferença entre os pacientes que tiveram cardite reumática subclínica ou leve. Este fato pode estar relacionado à dificuldade na diferenciação ecocardiográfica da regurgitação mitral leve fisiológica da não fisiológica. Apesar de critérios ecocardiográficos bem estabelecidos na determinação da regurgitação mitral leve não fisiológica, ainda há influência da experiência do ecocardiografista.

Tendo em vista a evolução da regurgitação aórtica, tanto nos pacientes com cardite reumática subclínica quanto nos com cardite reumática leve, a conduta em

relação ao tempo de duração da profilaxia secundária deveria ser semelhante nos dois grupos, isto é, até 25 anos de idade ou mais, se houver piora da lesão valvar. Assim, pacientes com cardite reumática subclínica ou leve e regurgitação aórtica isolada ou associada a regurgitação mitral leve fariam profilaxia por período de tempo semelhante.

Já nos pacientes do Grupo Cardite Reumática Subclínica com regurgitação mitral leve isolada, cuja evolução é mais favorável, a profilaxia poderia ser mantida até 21 anos, como é atualmente recomendada, exceto se houver agravamento da lesão valvar.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Meira ZMA. Obtenção de dados: Meira ZMA, Araújo FDR, Almeida LMC. Análise e interpretação dos dados: Meira ZMA, Araújo FDR, Almeida LMC. Análise estatística: Araújo FDR, Almeida LMC. Redação do manuscrito: Meira ZMA, Araújo FDR, Almeida LMC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Meira ZMA.

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 estudo é parte da dissertação de Mestrado de Lélia M. C. Almeida pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011; 3:67-84.
2. Meira ZM, de Castilho SR, Barros MV, Vitarelli AM, Capanema FD, Moreira NS, et al. [Prevalence of rheumatic fever in children from a public high school in Belo Horizonte]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):331-4.
3. Steer AC. Historical aspects of rheumatic fever. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(1):21-7.
4. Rothenbühler M, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Stefanini GG, Spitzer E, Estill J, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Health*. 2014;2(12):e717-26.
5. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al; PROVAR (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática) investigators. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016;219:439-45.
6. Miranda LP, Camargos PA, Torres RM, Meira ZM. Prevalence of rheumatic heart disease in a public school of Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2):89-97.
7. Meira ZM, Goulart EM, Mota Cde C. Comparative study of clinical and Doppler echocardiographic evaluations of the progression of valve diseases in children and adolescents with rheumatic fever. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):32-8.

8. Araújo FD, Goulart EM, Meira ZM. Prognostic value of clinical and Doppler echocardiographic findings in children and adolescents with significant rheumatic valvular disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):120-6.
9. Meira ZM, Goulart EM, Colosimo EA, Mota CC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in brasilian children and adolescents. *Heart*. 2005;91(8):1019-22.
10. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18.
11. Barbosa PJ, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AI, Weksler C, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Pediatria / Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.4):1-18.
12. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(2):167-84.
13. Paar JA, Berrios NM, Rose JD. Prevalence of rheumatic heart disease in children and young adults in Nicaragua. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1809-14.
14. Veasy LG. Rheumatic fever: T. Duckett Jones and the rest of the story. *Cardiol Young*. 1995;5:293-301.
15. World Health Organization. (WHO). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation. Geneva; 2004.
16. Hilário MO, Andrade JL, Gasparian AB, Carvalho AC, Andrade CT, Len CA. The value of echocardiography in the diagnosis and followup of rheumatic carditis in children and adolescents: a 2 year prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1082-6.
17. Saxena A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr*. 2000;67(3Suppl):S11-4.
18. Figueroa FE, Fernandez MS, Valdes P, Wilson C, Lanas F, Carrión F, et al. Prospective comparison of clinical and echocardiographic diagnosis of rheumatic carditis: long term follow up of patients with subclinical disease. *Heart*. 2001;85(4):407-10.
19. Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Goulart EM, Mota CC. Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. *Cardiol Young*. 2003;13(5):431-8.
20. Panamonta M, Chaikitpinyo A, Kaplan EL, Pantongwiriyaikul A, Tassniyom S, Sutra S. The relationship of carditis to the initial attack of Sydenham's chorea. *Int J Cardiol*. 2004;94(2-3):241-8.
21. Vijayalakshmi IB, Mithravinda J, Deva AN. The role of echocardiography in diagnosing carditis in the setting of acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2005;15(6):583-8.
22. Swedo SE. Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1994;272(22):1788-91.
23. Carapetis JR, Currie BJ, Mathews JD. Cumulative incidence of rheumatic fever in an endemic region: a guide to the susceptibility of the population? *Epidemiol Infect*. 2000;124(2):239-44.
24. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med*. 1987;316(8):421-7.
25. Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, Patro BK, Bhatia A, Singh IP. Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India*. 2014; 27(2):70-75.
26. Décourt LV. Doença reumática. São Paulo: Sarvier; 1972.
27. Thomas GT. Five-year follow-up on patients with rheumatic fever treated by bed rest, steroids, or salicylate. *Br Med J*. 1961;1(5240):1635-9.
28. Ozkutlu S, Hallioglu O, Ayabakan C. Evaluation of subclinical valvar disease in patients with rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003;13(6):495-9.
29. Karaaslan S, Demirören S, Oran B, Baysal T, Başpınar O, Uçar C. Criteria for judging the improvement in subclinical rheumatic valvitis. *Cardiol Young*. 2003;13(6):500-5.
30. Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, Demir F, Tutar E, Uçar T. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. *Pediatr Int*. 2013;55(6):685-9.
31. Basturk A, Oztarhan K, Kavuncuoğlu S, Polat C. Significance of silent carditis and investigation of follow-up signs in acute rheumatic fever. *Future Cardiol*. 2016;12(3):281-7.
32. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation Criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease - an evidence based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.

ARTIGO DE REVISÃO

Adolescentes Hipertensos: Correlação com Índice de Massa Corpórea e Perfis Lipídico e Glicêmico

Hypertensive Adolescents: Correlation with Body Mass Index and Lipid and Glucose Profiles

Liz Andréa Villela Baroncini,¹ Lucimary de Castro Sylvestre,¹ Camila Varotto Baroncini,² Marcieli da Luz Giroldo,¹ Dalton Bertolim Précoma,¹ Roberto Pecoits Filho¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,¹ Universidade Federal do Paraná,² PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A presença de hipertensão durante a adolescência está correlacionada a mudanças metabólicas, obesidade e sobrepeso.

Objetivos: Correlacionar o perfil lipídico e glicêmico de adolescentes hipertensos e não hipertensos com idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), peso e altura.

Métodos: Foram selecionados 53 adolescentes hipertensos e 182 adolescentes saudáveis não hipertensos. Os adolescentes foram divididos em três grupos: grupo I (GI; n = 108, 58 do sexo masculino, idade média $15,2 \pm 2,2$ anos), que incluiu adolescentes saudáveis não hipertensos, filhos de pais saudáveis e sem diagnóstico de dislipidemia, hipertensão ou diabetes; grupo II (GII; n = 53, 28 do sexo masculino, idade média $13,9 \pm 1,4$ anos), que incluiu adolescentes com hipertensão confirmada; e grupo III (GIII; n = 74, 31 do sexo masculino, idade média $14,9 \pm 2,2$ anos), que incluiu adolescentes saudáveis não hipertensos, cujos pais possuíam diagnóstico de dislipidemia, hipertensão ou diabetes.

Resultados: Sexo e peso não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Os sujeitos no GII eram em geral mais jovem (ao redor de 1 ano), mais baixos e com IMC mais alto em comparação aos do GI e GIII. Após ajustes para idade e IMC, o GII apresentou valores mais altos de glicose e LDL-colesterol e mais baixos de HDL-colesterol em relação ao GI e GIII. Os valores de colesterol total e triglicerídeos não diferiram entre os grupos. O GI e GIII não apresentaram diferenças significativas em relação às variáveis estudadas.

Conclusão: Adolescentes hipertensos apresentaram valores mais elevados de IMC e de glicose e LDL-colesterol séricos, além de níveis mais reduzidos de HDL-colesterol. Esses achados revelam que as mudanças no metabolismo glicídico e no perfil lipídico que ocorrem durante a adolescência podem ser influenciadas pela presença de hipertensão durante esta fase do desenvolvimento. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):401-407)

Palavras-chave: Adolescente, Hipertensão, Dislipidemias, Obesidade, Índice de Massa Corpórea, Sobrepeso.

Abstract

Background: The occurrence of hypertension during adolescence correlates with metabolic changes, obesity, and overweight.

Objective: To correlate the lipid and glucose profiles of hypertensive and nonhypertensive adolescents with age, gender, body mass index (BMI), weight, and height.

Methods: We selected 53 hypertensive adolescents and 182 healthy, nonhypertensive adolescents. The adolescents were divided into three groups: group I (GI; n = 108, 58 males, mean age 15.2 ± 2.2 years), consisted of healthy, nonhypertensive adolescents of healthy parents without a diagnosis of hypertension, dyslipidemia, or diabetes; group II (GII; n = 53, 28 males, mean age 13.9 ± 1.4 years), consisted of adolescents with confirmed hypertension; and group III (GIII; n = 74, 31 males, mean age 14.9 ± 2.2 years), consisted of healthy, nonhypertensive adolescents of parents with a diagnosis of hypertension, dyslipidemia, or diabetes.

Results: Gender and weight did not differ significantly among the groups. The subjects in GII were overall younger (around 1 year), shorter, and had a higher BMI compared with those in GI and GIII. After adjustment for age and BMI, GII presented higher glucose and LDL-C levels and lower HDL-C levels compared with GI and GIII. Total cholesterol and triglycerides levels showed no differences between groups. GI and GIII had no significant differences with regard to the analyzed variables.

Conclusion: Hypertensive adolescents showed higher values of BMI, and serum glucose and LDL-C levels, and lower serum HDL-C levels. These findings reveal that the changes in lipid profile and glucose metabolism that occur during adolescence may be influenced by the occurrence of hypertension during this developmental phase. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):401-407)

Keywords: Adolescent; Hypertension; Dyslipidemias; Obesity; Body Mass Index; Overweight.

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

Correspondência: Liz Andréa Villela Baroncini

Rua Buenos Aires, 764, ap. 601. CEP: 80250-070. Batel, Curitiba, PR – Brasil.
E-mail: lizavb@cardiol.br; lizandreabaroncini@hotmail.com

Introdução

O contínuo aumento nas taxas de obesidade e sobrepeso em crianças e adolescentes tem levado a um aumento na prevalência de síndrome metabólica e hipertensão arterial sistêmica (HAS) nesta população.¹⁻³ Crianças com HAS primária geralmente apresentam sobrepeso e obesidade, o que complica a dissociação dos efeitos da pressão arterial (PA) dos efeitos ocasionados pelos distúrbios metabólicos.⁴ A prevalência de HAS aumenta progressivamente com o aumento dos valores de índice de massa corpórea (IMC) e tanto o processo de envelhecimento (com alterações fisiológicas e bioquímicas) quanto a obesidade são conhecidos por contribuir para as alterações da PA durante a adolescência.^{5,6} Além disso, a HAS na infância e adolescência pode levar a HAS na vida adulta.⁷

Diretrizes para o diagnóstico de PA elevada em crianças e adolescentes oferece níveis padrões de PA com base no sexo, idade e altura.⁵ Especialmente durante a puberdade, taxas aceleradas de alterações da PA podem estar associadas com a altura e o estágio de desenvolvimento puberal de Tanner.⁸ A altura e os níveis séricos de lipídios estão associados com o processo de maturação sexual e os níveis de colesterol total (CT) mostram uma associação negativa com a altura.^{5,7} De acordo com os achados de Kouda et al.,⁷ a velocidade do crescimento em altura está inversamente associada com alterações dinâmicas dos lipídios séricos durante a puberdade. Estas alterações metabólicas na puberdade podem refletir um potencial risco cardiovascular na idade adulta, já que uma estatura mais baixa está associada a um risco maior de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC).⁹

Com base nestas observações, o objetivo do presente estudo foi avaliar e correlacionar os perfis de lipídios e glicose de adolescentes hipertensos e não hipertensos com a idade, sexo, IMC, peso e altura destes indivíduos.

Métodos

Pacientes

Nós selecionamos 148 adolescentes consecutivos em acompanhamento regular por diagnóstico de HAS em um ambulatório de HAS de uma Clínica de Nefrologia Pediátrica do sistema público de saúde. Todos os sujeitos hipertensos apresentavam PA ambulatorial sistólica e/ou diastólica igual ou acima do percentil 95 para sexo e altura em três ou mais ocasiões (HAS ambulatorial). O diagnóstico de HAS foi confirmado por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, no qual a presença de HAS

foi definida como uma média diurna e/ou noturna da PA igual ou acima do percentil 95 para sexo e altura, de acordo com os padrões pediátricos para o MAPA.¹⁰ Nós excluímos do estudo os indivíduos sem HAS confirmada e incluímos aqueles com HAS essencial ou secundária. Para o grupo controle, 182 adolescentes saudáveis (90 do sexo masculino, média de idade $15,1 \pm 2,2$ anos) foram selecionados a partir da unidade do centro de saúde pública.

Cada adolescente teve sua altura e peso avaliados no momento da consulta. No que diz respeito à avaliação da PA, todas as medidas foram obtidas de indivíduos não sedados, na posição supina e em repouso. As medidas da PA sistólica e diastólica foram obtidas do braço direito com manguitos de tamanho adequado, após pelo menos 30 minutos de repouso. Três medidas de PA foram obtidas com utilização de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio manual padrão, e a média das três leituras foi utilizada na análise. Os níveis de PA foram classificados de acordo com diretrizes estabelecidas:¹¹ normal (sistólica < 120 mmHg; diastólica < 80 mmHg), pré-hipertensão (sistólica 120-139 mmHg; diastólica 80-89 mmHg), ou HAS (sistólica ≥ 140 mmHg; diastólica ≥ 90 mmHg). Os participantes que relataram tomar medicamentos para pressão foram considerados como tendo HAS independentemente de suas medidas de PA.

Os adolescentes foram considerados como tendo sobrepeso ou obesidade quando apresentaram valores de IMC iguais ou acima dos percentis 85 e 95 para a idade e sexo, respectivamente.¹²⁻¹⁴ O IMC foi calculado com a fórmula padrão.^{12,15} Tanto os pais quanto os adolescentes foram solicitados a coletar amostras de sangue entre 1 semana antes e 1 semana após a consulta para avaliação de glicose sérica de jejum, CT, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triglicerídeos (TG) e creatinina. Os dados dos pais foram somente utilizados para estabelecimento do diagnóstico de diabetes e dislipidemia e não foram analisados no estudo.

Nos grupos com HAS e controles, os critérios de exclusão foram indivíduos sem amostras de sangue e adolescentes com diagnóstico de diabetes, dislipidemia e doença renal crônica. A presença de obesidade ou sobrepeso não foi considerada como um critério de exclusão. Os seguintes testes foram adicionalmente obtidos dos indivíduos no grupo de hipertensos: microalbuminúria (valores anormais entre 30 a 300 mg/g de creatinina),¹⁶ taxa de filtração glomerular (TFG; valores anormais abaixo de $75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)¹⁷ e insulina basal (valores normais entre 5 e $25 \mu\text{U/mL}$).⁶

Os adolescentes foram divididos em três grupos: grupo I (GI; $n = 108$, 58 do sexo masculino, média de idade de $15,2 \pm 2,2$ anos), compreendendo adolescentes saudáveis e sem HAS, nascidos de pais saudáveis e sem diagnóstico ou em uso de qualquer medicação para HAS, dislipidemia ou diabetes; grupo II (GII; $n = 53$, 28 do sexo masculino, com média de idade de $13,9 \pm 1,4$ anos), compreendendo adolescentes com HAS confirmada; e grupo III (GIII; $n = 74$, 31 do sexo masculino, média de idade de $14,9 \pm 2,2$ anos), compreendendo adolescentes saudáveis e sem HAS cujos pais a) recebiam tratamento para dislipidemia ou apresentavam níveis basais de CT ≥ 200 mg/dL, LDL-C > 130 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, ou TG ≥ 150 mg/dL; b) apresentavam diabetes mellitus ou glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL; e c) tomavam medicamentos para HAS ou apresentavam PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg.^{18,19}

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. O representante legal de cada adolescente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido antes do exame. Todos os adolescentes também assinaram um termo de consentimento.

Análise das amostras de sangue

Níveis séricos de glicose de jejum, CT, HDL-C, LDL-C, TG, creatinina, TFG e microalbuminúria foram determinados com uso de técnicas e ensaios padrões em um laboratório central. Resumidamente, para medidas de CT, LDL-C, HDL-C, TG e glicemia, cerca de 5 mL de sangue foram coletados de cada sujeito por punção venosa e colocados em tubos Vacutainer após 12 a 14 horas de jejum. O soro foi separado dos eritrócitos por centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos a 4°C até 2 horas após a punção venosa. O soro foi então colocado em microtubos e armazenado a -20°C para posterior determinação das frações lipídicas e glicemia. Níveis séricos de CT, HDL-C, TG e glicose foram determinados por métodos enzimáticos (Roche Diagnostics), enquanto os valores de LDL-C foram estimados pela fórmula de Friedewald: $LDL-C = CT - (HDL-C + TG / 5)$.¹³

Análise estatística

Os resultados das variáveis quantitativas estão descritos como médias e desvios padrão. As frequências e os percentuais para a variável sexo são apresentados e o teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar os grupos. Para a idade, peso, altura e IMC, os grupos foram comparados por análise de variância (ANOVA) unifatorial. As variáveis lipídicas foram comparadas por análise de covariância (ANCOVA) incluindo idade, estatura e IMC

como covariáveis. O teste de diferença mínima significativa (LSD) foi utilizado para comparações múltiplas post hoc. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics, v.20.

Resultados

Foram excluídos do estudo 95 adolescentes hipertensos do GII com idade inferior a 12 anos e sem testes laboratoriais. Como as informações a respeito do estágio puberal de Tanner estava indisponível, a idade de 11 anos foi utilizada como marcadora substituta para o início da puberdade. No total, 53 adolescentes hipertensos (28 do sexo masculino, com média de idade de $13,9 \pm 1,4$ anos) permaneceram no estudo. Todos estes sujeitos estavam em uso de terapia anti-hipertensiva composta por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA; $n = 19$), anlodipino ($n = 5$), propranolol ($n = 1$), ou combinações de IECA e anlodipino ($n = 11$), anlodipino e propranolol ($n = 2$), IECA e propranolol ($n = 1$) e IECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II ($n = 1$). Nenhum dos pacientes estava em uso de diurético. Em 19 adolescentes (35%), nós identificamos causas potenciais de HAS secundária, incluindo coarctação da aorta, nefropatia de refluxo, rim ectópico, doença renal policística, pielonefrite crônica, estenose da artéria renal, rim único e atrofia renal.

Os níveis de creatinina ($0,6 \pm 0,14$ mg/dL), microalbuminúria ($12,1 \pm 16,7$ mg/g de creatinina) e TFG (161 ± 47 mL/min/1,73 m²) nos adolescentes hipertensos estavam normais. Não houve diferenças significativas em relação ao sexo e peso entre os três grupos. Os sujeitos no GII eram mais jovens (máximo de 1 ano), mais baixos e apresentavam valores mais altos de IMC em comparação aos sujeitos em GI e GIII (Tabela 1). Após ajuste para a idade e valores do IMC, os sujeitos em GII apresentaram valores mais altos de glicose e LDL-C e mais baixos de HDL-C quando comparados com aqueles em GI e GIII (Tabela 2). Os níveis de CT e TG não diferiram entre os grupos. Em relação à altura, 25 adolescentes (23%) no GI, 12 (22%) no GII e 12 (16%) no GIII foram considerados baixos ou muito baixos para a idade. No que se refere ao peso, 25 adolescentes (22%) no GI, 28 (52%) no GII e 16 (21%) no GIII foram considerados obesos ou com sobrepeso para a idade. Quando somente o GII foi analisado, não houve diferença significativa em relação à idade, altura ($p = 0,8$), peso ($p = 0,1$), ou níveis de CT, LDL-C, HDL-C, TG e glicose entre os adolescentes com HAS essencial ou secundária (dados não apresentados). Tanto em GI quanto em GIII, não houve diferenças significativas em relação às variáveis analisadas.

Tabela 1 – Características basais de cada grupo

Variável	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Valor de p
Idade (anos)	I	108	15,2	2,2	*0,001
	II	53	13,9	1,4	
	III	74	14,9	2,2	
GI x GII					**< 0,001
GI x GIII					**0,392
GII x GIII					**0,005
Peso (kg)	I	108	58,3	15,7	*0,093
	II	53	62,8	20,8	
	III	74	56,3	15,0	
Altura (cm)	I	108	1,65	0,11	*0,024
	II	53	1,60	0,12	
	III	74	1,62	0,11	
GI x GII					**0,007
GI x GIII					**0,147
GII x GIII					**0,195
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	I	108	21,2	4,3	*< 0,001
	II	53	24,5	6,7	
	III	74	21,1	4,1	
GI x GII					**< 0,001
GI x GIII					**0,844
GII x GIII					**< 0,001

* Análise de variância (ANOVA) unifatorial, $p < 0,05$. **Diferença mínima significativa (LSD), $p < 0,05$.

Discussão

O presente estudo mostrou que adolescentes hipertensos, independentemente da causa da HAS e após ajustes para idade e IMC, apresentaram valores mais altos de glicose e LDL-C e mais baixos de HDL-C quando comparados a adolescentes não hipertensos. Além disso, dentre os adolescentes sem HAS, mesmo aqueles nascidos de pais com diagnóstico de dislipidemia, HAS e diabetes, os valores de glicose e variáveis lipídicas não diferiram significativamente. Esses achados sugerem uma correlação entre HAS e anormalidades metabólicas durante a adolescência. O aumento do IMC no grupo de adolescentes hipertensos foi associado principalmente com a altura,

uma vez que o peso não diferiu significativamente entre os grupos. Embora o grupo de hipertensos tenha sido um pouco mais jovem (cerca de 1 ano em relação aos outros grupos), os valores de altura relacionada com a idade tanto no sexo masculino quanto feminino neste grupo foram considerados baixos ou muito baixos em apenas 22% dos casos. Um achado semelhante foi identificado em GI e GIII, que incluíram adolescentes sem HAS. Não foi possível excluir a possibilidade de que esta diferença de idade de 1 ano possa ter influenciado a altura final dos sujeitos neste grupo quando comparados com aqueles em GI e GIII. Além disso, esses achados corroboram os de outros estudos que revelam a existência de uma relação inversa entre altura e perfil lipídico.^{20,21}

Tabela 2 – Níveis de lipídeos e glicose

Variável	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Valor de p
Glicose	I	108	77,5	11,3	
	II	53	88,7	9,8	* < 0,001
	III	74	78,8	9,8	
GI x GII					** < 0,001
GI x GIII					** 0,409
GII x GIII					** < 0,001
LDL-C	I	108	68,2	26,4	
	II	53	82,4	20,5	* 0,018
	III	74	72,9	28,3	
GI x GII					** 0,001
GI x GIII					** 0,240
GII x GIII					** 0,042
HDL-C	I	108	62,7	13,9	
	II	53	46,3	14,2	* < 0,001
	III	74	61,3	13,5	
GI x GII					** < 0,001
GI x GIII					** 0,507
GII x GIII					** < 0,001
Triglicerídeos	I	108	79,6	37,8	
	II	52	99,7	63,2	* 0,814
	III	74	82,3	42,2	
Colesterol total	I	108	146,8	26,2	
	II	53	148,0	23,9	* 0,643
	III	74	150,1	27,8	

* Análise de variância (ANOVA) unifatorial, $p < 0,05$. **Diferença mínima significativa (LSD), $p < 0,05$. LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Adolescentes com um aumento significativo na altura são susceptíveis a apresentar níveis mais baixos de lipídios séricos, enquanto aqueles com um menor aumento de altura são susceptíveis a apresentar aumento dos níveis plasmáticos de lipídios.²² A baixa altura também está associada com outros fatores de risco para DAC, como HAS, altos níveis de LDL-C e diabetes. Um estudo prospectivo envolvendo estes adolescentes seria necessário para analisar suas alturas finais e correlacioná-las com seus perfis lipídicos.

No que diz respeito ao diabetes, o presente estudo identificou também níveis mais altos de glicose em adolescentes hipertensos. No entanto, esta associação entre perfis lipídicos e metabólicos, que não foi o objetivo do presente estudo, também pode ser geneticamente determinada, como indicado por Nelson et al.²² Várias mudanças ocorrem durante a puberdade, o período de desenvolvimento da população analisada neste estudo. Estas alterações incluem o aumento na altura, desenvolvimento de caracteres sexuais

secundários e modificações no sistema cardiovascular, que podem levar a anormalidades eletrocardiográficas e pressóricas.²³ Sabe-se que a PA e a rigidez arterial aumentam com a idade e que um controle hormonal precoce (níveis hormonais e expressão de receptores) pode influenciar simultaneamente o crescimento de ossos longos e de artérias, levando a alterações adicionais no desenvolvimento da estrutura e função vascular, bem como na susceptibilidade à rigidez arterial e à HAS.^{24,25} Essas alterações também podem influenciar a espessura da camada média, que quando aumentada é considerada um marcador de doença aterosclerótica.^{26,27}

A altura, como meio para cálculo do IMC, é amplamente utilizada para quantificar o risco de DAC. Estudos recentes têm questionado a associação direta ou inversa entre valores de IMC e gravidade da DAC, o que explicaria o paradoxo da obesidade,²⁸ considerando que apenas o último valor do IMC foi avaliado, ao invés do peso ou altura isoladamente. Além disso, resultados de metanálise têm sugerido que a altura possa ser considerada um fator independente no cálculo de risco coronariano.²⁸ Infelizmente, há poucos estudos correlacionando a progressão da altura com o perfil lipídico, níveis de glicose e HAS em crianças e adolescentes, já que a maioria procura associar estas variáveis com a obesidade infantil e juvenil.²⁹⁻³² Um estudo de La Batide-Alanore et al.,³³ incluindo 865 famílias confirmou que a baixa altura está associada a um perfil cardiovascular adverso. Apesar do baixo número de participantes, os achados deste estudo, mostrando que adolescentes hipertensos (com HAS essencial ou secundária) eram mais baixos e apresentavam níveis séricos mais altos de glicose e LDL-C e mais baixos de HDL-C, pode contribuir para o desenvolvimento de mais estudos prospectivos avaliando o comportamento de tais variáveis na idade adulta e sua correlação com a incidência de DAC. Estes achados mostram a correlação e a complexidade dos mecanismos que envolvem a HAS em adolescentes em crescimento, que são constantemente afetados por alterações metabólicas.

Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações importantes, incluindo um pequeno número de indivíduos avaliados, ausência de níveis de insulina de jejum⁶ em todos os grupos, idade mais baixa dos sujeitos no GII (que pode ter influenciado na altura mais baixa destes indivíduos em relação aos outros grupos), inclusão de adolescentes com HAS primária e secundária e ausência de informações sobre a

escala puberal de Tanner para determinar o desenvolvimento sexual dos participantes (considerando que a puberdade precoce está associado à baixa estatura, alterações do perfil lipídico e risco cardiovascular aumentado).²⁰ No que se refere à HAS essencial e secundária, nós incluímos no presente estudo apenas os adolescentes sem doença renal crônica confirmada por níveis da TFG, creatinina e microalbuminúria, e escolhemos adolescentes com peso e altura semelhantes em ambos os grupos. Além disto, não dispomos de dados sobre o peso ao nascimento e circunferência abdominal dos sujeitos, o que poderia ter acrescentado mais informações sobre estes indivíduos.

Conclusão

Adolescentes hipertensos apresentaram valores mais elevados de IMC e de níveis séricos de glicose e LDL-C, além de níveis séricos mais baixos de HDL-C. Estes achados revelam que as alterações no perfil lipídico e no metabolismo da glicose, que ocorrem durante a adolescência, podem ser influenciadas pela presença de HAS nesta fase do desenvolvimento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Giroldo ML, Précoma DB, Pecoits Filho R. Obtenção de dados: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV, Giroldo ML. Análise e interpretação dos dados: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV, Giroldo ML, Précoma DB, Pecoits Filho R. Análise estatística: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Giroldo ML, Précoma DB, Pecoits Filho R. Redação do manuscrito: Baroncini LAV. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baroncini LAV, Pecoits Filho R.

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 pós-doutorado de Liz Andréa Villela Baroncini pela PUC-Paraná.

Referências

- Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2007;12(10):503-8.
- Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglycerides level and insulin resistance. *Int J Med Sci*. 2010;7(5):278-83.
- D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartoli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047. doi: 10.1155/2015/912047.
- Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(1):41-7.
- Song YH. The correlation of blood pressure with height and weight in Korean adolescents aged 10 – 19 years; The Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (2009 – 2001). *Korean J Pediatr*. 2014;57(1):35-40.
- Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Relation of fasting insulin to blood pressure and lipids in adolescents and parents. *Hypertension*. 1997;30(6):1554-9.
- Kouda K, Nakamura H, Fan WY, Takeuchi H. Negative relationships between growth in height and levels of cholesterol in puberty: a 3-year follow-up study. *Int J Epidemiol*. 2003;32(6):1105-10.
- Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt H. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):163-7. doi: 10.1210/jc.2004-0926.
- Bjornsson E, Thorgeirsson G, Gudnason T. Adult height associates with angiographic extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;254:237-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.918.
- Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130(2):178-84.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- Krebs NF, Jacobson MF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112(2):424-30.
- Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):266-72. doi:10.2223/JPED.1502.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
- Galescu O, George M, Basetty S, Predescu I, Mongia A, Ten S, et al. Blood pressure over height ratios: simple and accurate method of detecting elevated blood pressure in children. *Int J Pediatr*. 2012;2012:253497. doi: 10.1155/2012/253497..
- Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: cause and implications. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1957-65. doi: 10.1007/s00467-011-1777-1.
- Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m². *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):821-8. doi: 10.1007/s00467-014-3002-5.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396; *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46-8. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- Jelenkovic A, Bogl LH, Rose RJ, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, et al. Association of height and pubertal timing with lipoprotein subclass profile: exploring the role of genetic and environmental effects. *Am J Hum Biol*. 2013;25(4):465-72. doi: 10.1002/ajhb.22381.
- Fujita Y, Kouda K, Nakamura H, Nishio N, Takeuchi H, Iki M. Height-specific serum cholesterol levels in pubertal children: data from population-based Japanese school screening. *J Epidemiol*. 2011;21(2):102-7.
- Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D, Hopewell JC, Zeng L, Assimes TL, et al; CardioGram+C4D Consortium. Genetically determined height and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1608-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404881.
- Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt JH. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):163-7. doi: 10.1210/jc.2004-0926.
- Langenberg C, Hardy R, Breeze E, Kuh D, Wadsworth ME. Influence of short stature on the change in pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure from age 36 to 53 years: an analysis using multilevel models. *Int J Epidemiol*. 2005;34(4):905-23. doi: 10.1093/ije/dyi071.
- Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.880070.
- Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000227029.10536.e8
- Flynn JT. What is the significance of increased carotid intima media thickness in hypertensive adolescents? *Hypertension*. 2006;48(1):23-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000226914.44904.ca
- Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000227029.10536.e8
- Paajanen TA, Oksala NK, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1802-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq155
- Flynn JT, Falkner BE. Obesity hypertension in adolescents: epidemiology, evaluation, and management. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(5):323-31. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00452.x
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportion. *Hypertension*. 2002;40(4):441-7.
- Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, Gormli LE, Bassin S. Prevalence of abdominal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics*. 2006;117(6):2065-73. doi: 10.152/peds.2005-1716.
- Juliata A, Sari DM, Daud D, Lital JS. Relationship between blood pressure and lipid profile on obese children. *Am J Health Res*. 2015;3(4):198-202. doi: 10.11648/j.ajhr.20150304.11
- La Batide-Alanore A, Trégouët DA, Sass C, Siest G, Visvikis S, Tiret L. Family study of the relationship between height and cardiovascular risk factors in STANISLAS cohort. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):607-14.

ARTIGO ORIGINAL

Efetividade da Terapia Medicamentosa e dos Procedimentos de Revascularização como Estratégia Inicial na Doença Arterial Coronariana Estável: Estudo de Coorte

Effectiveness of Medical and Revascularization Procedures as the Initial Strategy in Stable Coronary Artery Disease: A Cohort Study

Mariana Vargas Furtado, Gustavo Neves de Araujo, Mariana Ferreira Jost, Andre Dias Americo, Nicolas Peruzzo, Guilherme Nasi, Guilherme Heiden Telo, Flavia Kessler Borges, Carisi Anne Polanczyk

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre – Brasil

Resumo

Fundamento: A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e a intervenção coronária percutânea (ICP) são estratégias amplamente utilizadas no manejo da doença arterial coronariana (DAC) estável.

Objetivo: Avaliar o prognóstico de pacientes com DAC estável inicialmente tratada com terapia médica (TM), em comparação com os pacientes submetidos a procedimentos de revascularização.

Métodos: Estudo prospectivo de coorte com 560 pacientes ambulatoriais de um hospital terciário com seguimento médio de 5 anos. Os pacientes foram classificados nos grupos TM (n = 288), ICP (n = 159) e CRM (n = 113) de acordo com sua estratégia inicial de tratamento. Os desfechos primários foram mortalidade global e eventos combinados de morte, síndrome coronária aguda e AVC.

Resultados: Durante o seguimento, as taxas de mortalidade foram de 11,1% em TM, 11,9% em ICP e 15,9% em pacientes submetidos à CRM, sem diferença estatística (Hazard Ratio [HR] para ICP, 1,05; Intervalo de Confiança de 95% [IC95%], 0,59 a 1,84; e HR para CRM, 1,20; IC95%, 0,68 a 2,15). Os desfechos combinados ocorreram com maior frequência entre os pacientes inicialmente submetidos à ICP em relação à TM (HR 1,50, IC 95% 1,05 a 2,14) e não diferiram entre TM e CRM (HR 1,24, IC95% 0,84 a 1,83). Entre os pacientes com diabetes (n = 198), a ICP foi a única estratégia terapêutica preditiva de desfechos combinados (HR 2,14; IC 95%: 1,25 a 3,63).

Conclusão: Neste estudo observacional de doença arterial coronariana estável, não houve diferença na mortalidade global entre as estratégias iniciais de terapia médica ou de cirurgia de revascularização. Os pacientes inicialmente tratados com ICP tiveram maior chance de desenvolver eventos cardiovasculares maiores combinados. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):408-415)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana/cirurgia, Revascularização Miocárdica, Conduta do Tratamento Medicamentoso, Intervenção Coronária Percutânea, Estudos de Coortes.

Abstract

Background: Coronary artery bypass grafting surgery (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) are widely-used strategies in the management of stable coronary artery disease (CAD).

Objective: To evaluate the prognosis of patients with stable CAD initially treated by medical therapy (MT), compared to the patients who were submitted to revascularization procedures.

Methods: We conducted a prospective cohort study of 560 patients from an outpatient clinic in a tertiary hospital, with a mean follow-up of 5 years. Patients were classified into MT (n = 288), PCI (n = 159) and CABG (n=113) groups according to their initial treatment strategy. Primary endpoints were overall mortality and combined events of death, acute coronary syndrome, and stroke.

Results: During follow-up, death rates were 11.1% in MT, 11.9% in PCI and 15.9% in CABG patients, with no statistical difference (hazard ratio [HR] for PCI, 1.05; 95% confidence interval [95%CI], 0.59 to 1.84; and HR for CABG, 1.20; 95% CI: 0.68 to 2.15). Combined outcomes occurred more often among patients initially submitted to PCI compared to MT (HR 1.50, 95% CI 1.05 to 2.14), and did not differ between MT and CABG patients (HR 1.24, 95% CI 0.84 to 1.83). Among patients with diabetes (n=198), PCI was the only therapeutic strategy predictive of combined outcomes (HR 2.14; 95% CI 1.25 to 3.63).

Conclusion: In this observational study of stable coronary artery disease, there was no difference in overall mortality between initial medical therapy or revascularization surgery strategies. Patients initially treated with PCI had greater chance to develop combined major cardiovascular events. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):408-415)

Keywords: Coronary Artery Disease / surgery; Myocardial Revascularization; Medication Therapy Management; Percutaneous Coronary Intervention; Cohort Studies.

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

Correspondência: Gustavo Neves de Araujo

Ramiro Barcellos, 1891/1002. CEP: 9035006, Independência, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: gustavon.araujo@gmail.com

Introdução

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e a intervenção coronária percutânea (ICP) são estratégias amplamente utilizadas no tratamento da doença arterial coronariana (DAC) associadas à terapia médica (TM) otimizada. No entanto, nos últimos anos, evidências reduziram a indicação dos procedimentos de revascularização em pacientes estáveis, com resultados conflitantes em relação aos benefícios e impacto na mortalidade quando comparados às opções iniciais de tratamento.¹⁻⁹ Estudos prévios sugeriram que a ICP diminui os sintomas sem efeito prognóstico a longo prazo, mesmo quando comparada ao tratamento médico isolado.^{7,8} Dados mais recentes reforçaram a superioridade da CRM na prevenção de eventos cardíacos maiores em pacientes com doença multiarterial, especialmente em pacientes com doença arterial coronariana mais complexa e diabetes.¹⁰⁻¹² No entanto, esses estudos mostraram resultados similares entre a CRM e a ICP quando pacientes com doenças menos complexas foram avaliados.^{10,12}

Entre 2005 e 2008, 166.514 ICPs foram realizadas no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com média anual de 41.628 procedimentos ou 22/100.000 habitantes. Desses, 37% foram eletivos em pacientes com DAC estável. Os stents farmacológicos (SF) não são cobertos pelo SUS, e provavelmente uma proporção significativa dos pacientes brasileiros não têm terapia medicamentosa otimizada e acesso aos procedimentos de revascularização, com diferenças entre as regiões geográficas do Brasil.¹³ Portanto, os resultados de muitos ensaios clínicos podem não ser generalizáveis para a prática clínica do mundo real.

Mesmo em países desenvolvidos, existem lacunas na literatura sobre a eficácia das estratégias de tratamento em pacientes com DAC estável. Existem poucos ensaios clínicos comparando as opções terapêuticas e essa falta de conhecimento causa complexidade no processo de tomada de decisão. O objetivo desse estudo foi avaliar o prognóstico a longo prazo de pacientes com DAC estável tratada com terapia médica como opção inicial de tratamento, em comparação com pacientes submetidos à ICP ou CRM em um hospital público no Brasil.

Métodos

População do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado em pacientes ambulatoriais de um hospital universitário

de nível terciário do sul do Brasil. Entre 1998 e 2011, foram admitidos 560 pacientes consecutivos com DAC estável. Todos os pacientes tinham DAC documentada, definida conforme a presença de pelo menos um dos seguintes itens: histórico documentado de infarto agudo do miocárdio (IAM), revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, lesão > 50% em pelo menos uma artéria coronária avaliada por angiografia, ou presença de angina e teste não-invasivo positivo de isquemia.¹⁴

Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a estratégia de intervenção basal, adotada antes da inclusão nesse estudo: TM, ICP ou CRM. Durante o acompanhamento, os pacientes foram tratados por uma equipe multidisciplinar de acordo com as diretrizes atuais e a critério dos médicos assistentes. Os pacientes submetidos à ICP ou CRM durante o seguimento foram identificados, embora eles tenham sido analisados de acordo com sua classificação original. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham dados clínicos e laboratoriais completos no início do estudo, pelo menos três consultas e um ano de seguimento. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional.

Seguimento e desfechos

Pacientes estáveis foram periodicamente avaliados a cada 3 a 6 meses. Em cada visita, foi preenchido um formulário padronizado, o qual incluiu o histórico corrente da doença, controle de fatores de risco cardiovascular, novos eventos cardíacos (incluindo dados de admissão e procedimentos invasivos), exames laboratoriais e cardíacos e tratamento farmacológico e não-farmacológico. As comorbidades relevantes foram avaliadas através de questionário e revisão de prontuários.

Os desfechos de interesse primários foram morte por qualquer causa e ocorrência de um evento cardiovascular adverso maior (ECAM), definido como síndrome coronária aguda (SCA), acidente vascular cerebral e morte. A síndrome coronária aguda foi definida como admissão hospitalar causada por dor torácica ou sintomas relacionados e um diagnóstico médico na alta hospitalar de IAM ou angina instável. Também foram avaliadas a mortalidade por todas as causas e a necessidade de revascularização (cirúrgica ou percutânea).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ 1 desvio-padrão (DP) e as não-contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ)

e foram comparadas utilizando-se o teste *t* pareado ou o teste de postos com sinais de Wilcoxon, conforme apropriado. Os dados categóricos foram apresentados como frequências e foram comparados pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todos os testes foram bicaudais. Resultados de longo prazo foram comparados entre aqueles inicialmente submetidos a tratamento médico, com os resultados daqueles submetidos à CRM e ICP, independentemente do tipo de stent. A análise primária avaliou o tempo até o primeiro ECAM. As curvas de sobrevivência foram obtidas através da análise de Kaplan-Meier e comparadas utilizando teste de postos com sinais. Análises multivariadas de Cox foram utilizadas para comparar a sobrevida livre de eventos entre os grupos. Nas análises multivariadas, os parâmetros clínicos ou significativamente associados aos principais desfechos foram incluídos nos modelos. Os resultados foram ajustados para sexo, idade, diabetes, tabagismo, disfunção ventricular, doença renal crônica e presença de comorbidades, como doença vascular periférica, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença hepática e câncer. As variáveis

que tiveram algum efeito sobre a variável de interesse foram selecionadas pelo método manual e pelo método *stepwise* ($p < 0,10$). Todos os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS (versão 11.0.0, SPSS, Chicago, Illinois, EUA) e os valores de *P* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

O seguimento médio do estudo foi de 5,1 anos. Dos 560 pacientes, 288 (51,4%) foram inicialmente tratados com TM, 159 (28,4%) com ICP e 113 (20,2%) com CRM. As características basais dos pacientes de acordo com a estratégia de manejo são mostradas na Tabela 1. Os pacientes no grupo ICP mostraram maior probabilidade de apresentar IAM prévio do que os dos outros dois grupos. Os pacientes do grupo CRM tinham mais hipertensão, dislipidemia, disfunção ventricular esquerda e, como esperado, maior proporção de pacientes com doença coronariana triarterial.

A mortalidade por todas as causas ocorreu em 69 pacientes (12,3%), com incidência anual de mortalidade de 2,5% ao ano (13 eventos / ano). As taxas de sobrevivência

Tabela 1 – Características basais dos pacientes

	Total n = 560	TM n = 288	ICP n = 159	RM n = 113	p valor
Idade, anos	62 ± 11	62 ± 11	61 ± 12	63 ± 10	0,16
Sexo masculino	329 (58,8)	170(59)	85 (53,5)	74 (65,5)	0,14
Diabetes Melito	198 (35,4)	110 (38,2)	47 (29,6)	41 (36,3)	0,18
Hipertensão	438 (78,2)	226 (78,5)	114 (71,7)	98 (86,7)	0,01
Dislipidemia	355 (63,4)	178 (61,8)	96 (60,4)	81 (71,7)	0,05
Tabagismo (atual)	83 (14,8)	45 (15,6)	31 (19,5)	7 (6,2)	0,02
Tabagismo (prévio)	264 (47,1)	132 (45,8)	67 (42,1)	65 (57,5)	0,02
Infarto do miocárdio	289 (51,6)	130 (45,1)	108 (67,9)	51 (45,1)	< 0,001
Doença cerebrovascular	58 (10,4)	33 (11,5)	15 (9,4)	10 (8,8)	0,67
Insuficiência renal	86 (15,4)	36 (12,5)	25 (15,7)	25 (22,1)	0,06
FEVE (%)	54 ± 13	55 ± 14	54 ± 13	50 ± 11	0,01
FEVE <50%	188 (33,6)	94 (32,6)	43 (27)	51 (45,1)	< 0,01
Doença triarterial	81 (14,5)	30 (17,3)	14 (10,8)	37 (41,6)	< 0,001

Os dados são expressos como média ± desvio padrão ou como número (%).

Os valores de *p* foram obtidos através do teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas e do teste *t* de Student para as variáveis contínuas.

TM: terapia medicamentosa; ICP: intervenção coronária percutânea; RM: revascularização miocárdica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

acumuladas para os pacientes atribuídos a cada grupo foram 89% para TM, 88% para ICP e 84% para CRM ($p = 0,82$). Durante o seguimento, 115 pacientes (20,5%) foram submetidos à ICP e 56 pacientes (10%) foram submetidos à CRM. A taxa de eventos e as comparações entre os grupos estão mostradas na Tabela 2. Os pacientes dos grupos ICP e CRM apresentaram maior incidência de SCA (22,6% e 23,9%, respectivamente) quando comparados ao grupo TM (14,9%, $p = 0,04$). Por outro lado, a taxa de cirurgia de revascularização miocárdica durante o seguimento foi maior nos grupos TM (14,2%) e ICP (6,9%) quando comparados com o grupo CRM (3,5%) ($p < 0,01$).

Ao final do seguimento, não houve diferença significativa na mortalidade ajustada entre os grupos (*hazard ratio* [HR] para o grupo ICP, 1,05, intervalo de confiança de 95% [IC95%], 0,59 a 1,84 e HR para o grupo CRM, 1,20; IC 95% 0,68 a 2,15), com curvas de sobrevivência virtualmente idênticas (Figura 1A). Na análise multivariada do modelo de Cox, idade, sexo masculino, diabetes e doença cerebrovascular foram preditores de mortalidade global (Tabela 3). Considerando a ocorrência de eventos maiores combinados, a ICP foi associada independentemente com pior prognóstico (HR 1,50, IC 95% 1,05 a 2,14), sem diferença entre TM e CRM (HR 1,24, IC 95% 0,84 a 1,83)

(Figura 1B). Disfunção ventricular, diabetes e doença cerebrovascular também foram preditivos de eventos maiores (Tabela 3).

Ambos os grupos TM e ICP apresentaram maior probabilidade de necessitar revascularização adicional (ICP ou CRM) durante o seguimento, após a análise multivariada (HR = 1,55, IC95% 1,01 a 2,41 e HR = 1,85, IC95% 1,13 a 3,02, respectivamente) (Figura 1C). A mediana do tempo até a revascularização subsequente foi de 32 meses (IIQ: 11 a 79) na TM, 32 meses (IIQ 8 a 79) na ICP e 38 meses (IIQ 24 a 83) no grupo CRM ($p = 0,019$). Disfunção ventricular e diabetes também foram preditivos de revascularização adicional, e o infarto agudo do miocárdio prévio foi inversamente associado com esse desfecho (Tabela 3).

Análises de subgrupos

Analizamos também as taxas de eventos combinados maiores em pacientes com diabetes e doença coronariana triarterial, fatores identificados como determinantes na escolha da terapia em pacientes com DAC estável. Não houve diferença significativa no desfecho entre a estratégia de manejo inicial em pacientes com doença coronariana triarterial (HR = 1,22, IC 95% 0,36 a 4,15 no grupo ICP e HR = 1,05, IC 95% 0,40 a 2,73 no grupo CRM).

Tabela 2 – Desfechos primários e secundários

	Total n = 560	TM n = 288	ICP n = 159	RM n = 113	p valor
Desfechos combinados	168 (30)	77 (26,7)	52 (32,7)	39 (34,5)	0,21
Morte	69 (12,3)	32 (11,1)	19 (11,9)	18 (15,9)	0,41
SCA	106 (18,9)	43 (14,9)	36 (22,6)	27 (23,9)	0,04
AVC	14 (2,5)	9 (3,1)	5 (3,8)	0	0,16
Morte cardiovascular	40 (7,1)	23 (9)	7 (4,4)	10 (8,8)	0,27
Insuficiência cardíaca	24 (4,3)	10 (3,5)	6 (3,8)	8 (7,1)	0,26
Revascularização subsequente*					
ICP	115 (20,5)	54 (18,8)	37 (23,3)	24 (21,2)	0,51
RM	56 (10)	41 (14,2)	11 (6,9)	4 (3,5)	< 0,01

Os dados são expressos como número total de eventos (%).

Os valores de p foram obtidos através do teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

SCA: síndrome coronariana aguda; AVC: acidente vascular cerebral; TM: terapia medicamentosa; ICP: intervenção coronária percutânea;

RM: revascularização do miocárdio

Alguns pacientes tiveram infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral antes de sua morte subsequente, portanto, o número de eventos combinados é menor do que a soma de cada evento. Nas análises de sobrevivência, foi utilizado o tempo até o primeiro evento.

* Os valores representam o primeiro procedimento de revascularização em pacientes que foram originalmente tratados com terapia medicamentosa

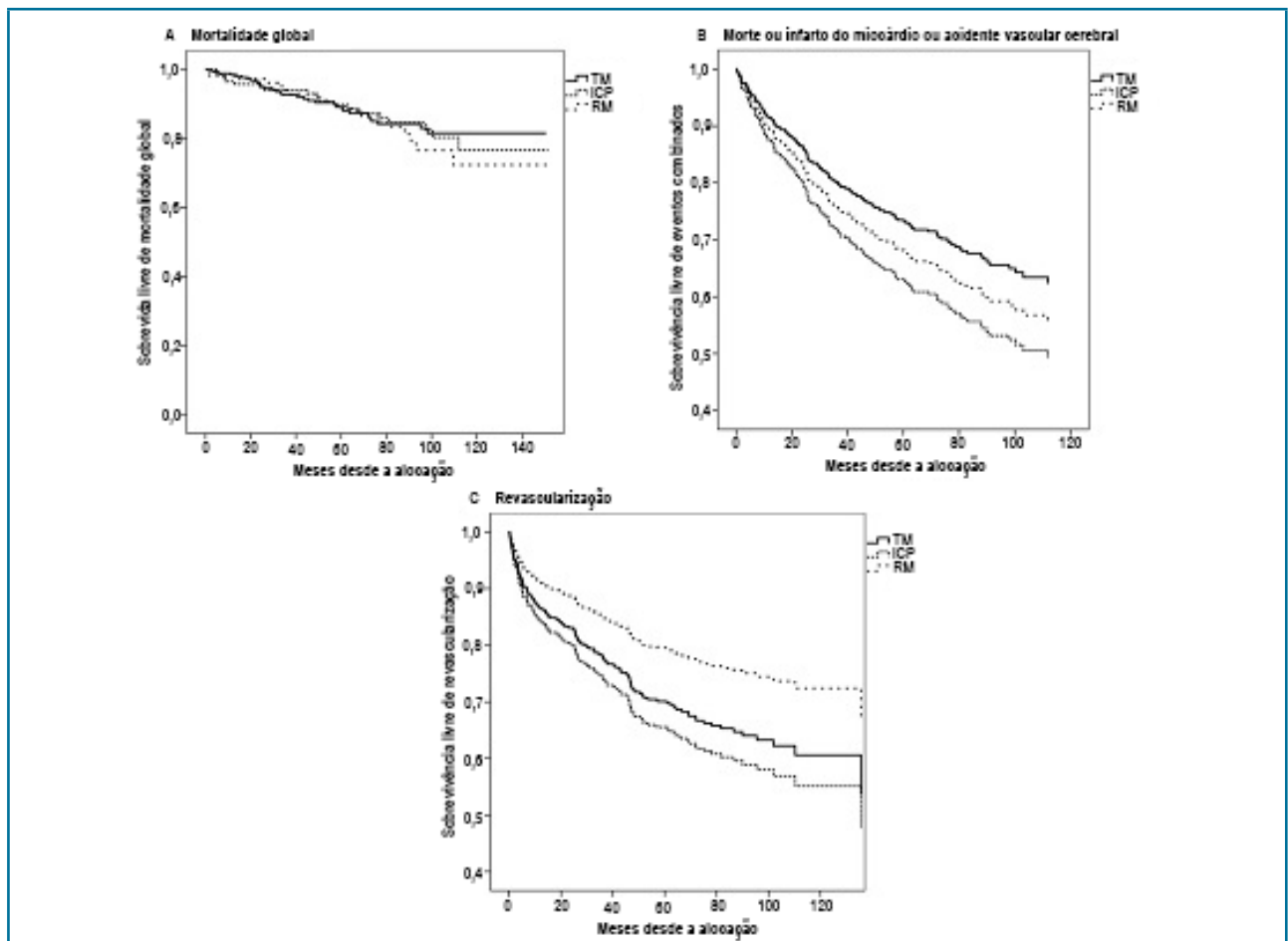


Figura 1 – Probabilidade não-ajustada de sobrevivência livre de eventos nos pacientes dos grupos de tratamento com TM, RM e ICP, ajustado para parâmetros clínicos. A: mortalidade global; B: eventos combinados de morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral; C: revascularização.

No entanto, em pacientes com diabetes, o grupo PCI foi preditor de eventos maiores combinados nas análises multivariadas (HR = 2,14; IC 95% 1,26 a 3,63).

Discussão

O presente estudo relata os resultados de uma coorte de um ambulatório de um hospital universitário de nível terciário do Sul do Brasil. Os países em desenvolvimento são caracterizados por um acesso limitado a terapias e dificuldades na incorporação de novas tecnologias, onde a lacuna na aplicação dos resultados dos ensaios clínicos é ainda mais evidente.

As diretrizes nacionais e internacionais para o manejo de pacientes com DAC estável recomendam revascularização com CRM para pacientes sintomáticos com doença não-protetida da artéria coronária esquerda principal, doença triarterial com ou sem doença da artéria

descendente anterior esquerda proximal ou doença biarterial com artéria descendente anterior esquerda proximal (Classe de recomendação I). Para os mesmos pacientes, a ICP tem uma Classe de recomendação IIa para melhora da sobrevivência. No entanto, todas as recomendações de revascularização para melhorar a sobrevivência são baseadas no nível de evidência B ou C.¹⁴⁻¹⁶ As diretrizes enfatizam a importância de se usar uma abordagem da Equipe Cardíaca para decidir qual terapia é a melhor para cada paciente, demonstrando que a estratégia terapêutica ideal em pacientes com DAC estável não é simples.¹⁵

O estudo *Second Medical, Angioplasty, or Surgery Study* (MASS II) foi o primeiro ensaio clínico randomizado com DAC estável multarterial que comparou as três estratégias terapêuticas atuais: ICP com stents convencionais versus CRM versus TM isolada.⁹ Os dados de seguimento de 5 e 10 anos não mostraram diferenças na mortalidade

Tabela 3 – Análises multivariada comparando a sobrevida livre de eventos entre os grupos, ajustada para os parâmetros clínicos

Desfecho	HR	IC95%	P
Morte			
Idade	1,04	1,01 – 1,07	0,005
Sexo masculino	2,17	1,14 – 4,13	0,018
Diabetes	2,22	1,28 – 3,86	0,005
Doença cerebrovascular	5,07	2,89 – 8,90	< 0,001
Insuficiência renal	1,65	0,93 – 2,91	0,086
Morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral			
Disfunção ventricular esquerda	1,43	1,06 – 1,95	0,022
Diabetes	1,58	1,16 – 2,15	0,004
Doença cerebrovascular	1,73	1,16 – 2,59	0,008
Grupo ICP	1,50	1,05 – 2,14	0,026
Grupo RM	1,24	0,84 – 1,83	0,270
Revascularização			
Disfunção ventricular esquerda	1,46	1,05 – 2,05	0,025
Diabetes	1,88	1,37 – 2,59	< 0,001
Infarto do miocárdio prévio	0,58	0,42 – 0,82	0,002
Grupo ICP	1,85	1,13 – 3,02	0,015
Grupo terapia medicamentosa	1,55	1,01 – 2,41	0,049

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ICP: intervenção coronária percutânea; RM: revascularização do miocárdio

global entre os grupos. A CRM foi superior à TM e à ICP para os desfechos combinados de IAM, revascularização adicional e mortalidade.^{17,18} Os resultados do nosso estudo foram consistentes com os achados do estudo MASS II em relação à mortalidade geral e revascularização subsequente, sugerindo que a estratégia inicial com TM pode ser considerada, reconhecendo-se que durante um acompanhamento de longo prazo um procedimento de revascularização pode ser necessário. No entanto, o seguimento de 10 anos do estudo MASS II mostrou uma maior incidência de IAM na TM e ICP em comparação aos pacientes submetidos à CRM, o que demonstra o melhor prognóstico dos pacientes cirúrgicos.¹⁸

A ausência de diferença de mortalidade entre as estratégias TM e ICP corrobora as descobertas do estudo *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE), que mostrou taxas de mortalidade de 7,6% no grupo ICP e 8,3% no

grupo TM.⁸ O subestudo nuclear do estudo COURAGE, no entanto, observou uma relação graduada entre o risco de eventos e a extensão e gravidade da isquemia residual ao final do seguimento. Além disso, a revascularização com ICP resultou em uma redução mais efetiva da isquemia do que a TM de forma isolada. Embora não evidenciada pelo estudo clínico, uma interpretação pragmática desses dados indica revascularização para pacientes com mais de 10% de isquemia durante o teste de estresse.¹⁹ Nosso estudo não avaliou dados de testes de estresse e não considerou o grau de isquemia na análise, limitando a capacidade de identificar um subgrupo de pacientes com pior prognóstico no grupo TM. Por outro lado, uma sub-análise do estudo STICH mostrou que, em pacientes com DAC com disfunção ventricular grave (fração de ejeção $\leq 35\%$), a isquemia miocárdica induzível não identificou pacientes com pior prognóstico ou aqueles com maior benefício da CRM sobre a TM isoladamente.²⁰

Resultados semelhantes em relação à mortalidade global foram observados no estudo BARI 2D, no qual a sobrevida cumulativa não diferiu significativamente entre os grupos de revascularização (88,3%) e TM (87,8%, $p = 0,97$).¹¹ Essas taxas são muito semelhantes às encontradas em nosso estudo. No entanto, observou-se um pior prognóstico no grupo ICP quando eventos combinados foram analisados, especialmente no subgrupo de pacientes diabéticos. Essa diferença pode ser atribuída ao uso de stents convencionais em nossos pacientes (a opção disponível no sistema público de saúde de nosso país), em oposição à ampla utilização de stents farmacológicos no estudo BARI 2D. Os eventos cardiovasculares maiores, significativamente reduzidos em pacientes selecionados para submeter-se à CRM em comparação com TM, diferem dos nossos resultados.

O estudo FREEDOM mostrou que os eventos combinados de morte, IAM e acidente vascular encefálico ocorreram com maior frequência em pacientes que foram submetidos à ICP em comparação com CRM (26,6% vs. 18,7%, respectivamente).¹² Estes resultados são consistentes com os estudos ARTS,²¹ CARDia²² e SYNTAX (análise de subgrupos),¹⁰ nos quais taxas mais elevadas de eventos cardiovasculares adversos maiores foram observadas em pacientes diabéticos submetidos à ICP em vez da CRM. Semelhante aos nossos resultados, as taxas de revascularização foram significativas no grupo ICP. Do mesmo modo, uma meta-análise recente de seis estudos randomizados utilizando estratégias de terapia contemporânea comparou a CRM e a ICP com SFs.²³ Embora não houvesse diferenças significativas nas taxas de morte ou IAM em 1 ou 2 anos, essas diferenças foram evidentes após 5 anos de acompanhamento, favorecendo a CRM.

A análise de subgrupos realizada em nossos pacientes com doença triarterial não mostrou diferença nos eventos combinados entre as estratégias de manejo inicial. Embora a doença multiarterial seja considerada uma DAC complexa, os resultados do estudo SYNTAX demonstraram a importância de estimar a gravidade das lesões e mostraram que os eventos cardíacos maiores não diferiram significativamente entre ICP e CRM em pacientes com baixo escore SYNTAX.¹⁰ O presente estudo não mediu a complexidade da doença coronariana, limitando sua capacidade de fornecer dados comparativos sobre a melhor estratégia de revascularização para pacientes com doença multiarterial. Em um grande estudo observacional norte-americano, pacientes com mais de 65 anos com DAC multiarterial tiveram uma melhor sobrevivência em longo prazo quando submetidos à CRM em comparação com pacientes submetidos à ICP.²⁴ Resultados similares foram encontrados em um *pool* de dados obtidos de três grandes

estudos randomizados que compararam resultados em longo prazo entre esses grupos,²⁵ mostrando taxas mais baixas de IAM e revascularização repetida em pacientes com DAC multiarterial e de artéria coronária esquerda principal e IAM prévio. Demonstramos também um pior prognóstico no grupo ICP em pacientes em geral, mas não conseguimos demonstrar diferenças no subgrupo de doença multiarterial.

Nosso estudo teve limitações inerentes aos estudos observacionais. Além disso, utilizou dados de uma única instituição em um hospital de referência, e assim os resultados não podem ser generalizados. Entretanto, nossos resultados representam a prática clínica no mundo real em um sistema de saúde pública.

Conclusão

O presente estudo mostra que os pacientes com DAC estável que são inicialmente tratados com terapia médica em vez de revascularização coronária têm taxas semelhantes de morte por qualquer causa e eventos cardiovasculares maiores, quando comparados com aqueles inicialmente tratados de forma invasiva.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Furtado MV, Telo GH, Polanczyk CA. Obtenção de dados: Furtado MV, Araújo GN, Jost MF, Américo AD, Peruzzo N, Nasi G. Análise e interpretação dos dados: Furtado MV, Araújo GN, Jost MF, Américo AD, Peruzzo N, Telo GH, Borges FK, Polanczyk CA. Análise estatística: Furtado MV, Araújo GN, Jost MF, Américo AD, Peruzzo N, Nasi G. Obtenção de financiamento: Furtado MV, Telo GH, Polanczyk CA. Redação do manuscrito: Furtado MV, Araújo GN, Jost MF, Borges FK. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Furtado MV, Américo AD, Peruzzo N, Nasi G, Telo GH, Borges FK, Polanczyk CA.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FIPE – Fundo de Financiamento à Pesquisa e Eventos – HCPA.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Mariana Vargas Furtado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):476-90.
- Serruys P, Daemen J, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. Three-year follow-up of the ARTS-II—sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel disease. *EuroIntervention.* 2008;3(4):450-9.
- Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II): 30 days results and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):51-8. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):973-4.
- Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al; SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation.* 2008;118(4):381-8.
- Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 2008;358(4):331-41.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013;368(6):584.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1743-51.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.
- Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.
- Farkou ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84.
- Piegas LS, Haddad N. Percutaneous coronary intervention in Brazil: results from the Brazilian Public Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):317-24.
- Guimarães JJ, César LA, Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, Souza AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(supl 2):6-44.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association.; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-164.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115(9):1082-9.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122(10):949-57.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
- Panza JA, Holly TA, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, Lee KL, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(18):1860-70.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81.
- Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):432-40.
- Fanari Z, Weiss SA, Zhang W, Sonnad SS, Weintraub WS. Comparison of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16:70-77.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1467-76.
- Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents implantation for previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2016;118(1):17-22.

ARTIGO ORIGINAL

Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular

Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors

Taianah Almeida Barroso, Lucas Braga Marins, Renata Alves, Ana Caroline Souza Gonçalves, Sérgio Girão Barroso, Gabrielle de Souza Rocha

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar a associação da obesidade central com a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Estudo transversal, realizado com pacientes atendidos em um ambulatório de síndrome metabólica, que apresentavam índice de massa corporal $\geq 24,9$ kg/m². Foram analisados o estado nutricional, os exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia) e o uso de anti-hipertensivos. Os participantes foram estratificados em grupos em relação à presença ou à ausência dos seguintes fatores de risco: diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Resultados: Mulheres (n = 39), com idade média de $44,18 \pm 14,42$ anos, sendo 70% obesos e 38% hipertensos corresponderam à maioria da amostra estudada. A circunferência abdominal encontrada foi de $110,19$ cm $\pm 15,88$ cm; os triglicérides de $153,72$ mg/dL $\pm 7,07$ mg/dL; a glicemia de jejum de $188,6$ mg/dL ± 116 mg/dL. Foi encontrada associação significativa entre a relação cintura/estatura e os achados de hipertensão (p = 0,007); entre o volume de gordura visceral e diabetes (p = 0,01); entre o índice de conicidade e os achados de hipertensão (p = 0,009) e diabetes (p = 0,006). Não foi encontrada associação significativa entre o índice de massa corporal e circunferência abdominal com os achados de hipertensão, diabetes e dislipidemia.

Conclusão: A obesidade central esteve associada a uma maior incidência de desenvolvimento de fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):416-424)

Palavras-chave: Obesidade, Doenças Cardiovasculares, Fatores de Risco, Síndrome Metabólica, Circunferência Abdominal.

Abstract

Background: Obesity has been identified as a major risk factor for cardiovascular disease.

Objective: To evaluate the association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors.

Methods: This was a cross-sectional study, carried out with patients treated at a metabolic syndrome outpatient clinic, with body mass index ≥ 24.9 kg/m². Nutritional status, laboratory tests (lipid and glycemic profile) and blood pressure status were analyzed. Participants were stratified into groups regarding the presence or absence of risk factors: diabetes, hypertension, and dyslipidemia.

Results: Women (n = 39), mean age of 44.18 ± 14.42 years, of which 70% were obese and 38% were hypertensive, corresponded to most of the studied sample. Abdominal circumference was 110.19 cm ± 15.88 cm; levels of triglycerides were 153.72 mg/dL ± 7.07 mg/dL; and fasting glycemia was 188.6 mg/dL ± 116 mg/dL. A significant association was found between the waist/height ratio and the findings of hypertension (p = 0.007); between visceral fat volume and diabetes (p = 0.01); between the conicity index and the findings of hypertension (p = 0.009) and diabetes (p = 0.006). No significant association was found between body mass index and waist circumference with findings of hypertension, diabetes and dyslipidemia.

Conclusion: Central obesity was associated with a higher incidence of development of risk factors related to cardiovascular diseases. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):416-424)

Keywords: Obesity; Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Metabolic Syndrome; Abdominal Circumference.

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

Correspondência: Taianah Almeida Barroso

Departamento de Nutrição e Dietética da Faculdade de Nutrição

Rua Mário Santos Braga, 30, 4º andar, Valonguinho, Centro. CEP: 24020-140, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: taianahbarroso@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170073

Artigo recebido em 27/11/2016; revisado em 27/04/2017; aceito em 30/05/2017

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição em que os fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes melito ocorrem no indivíduo,¹ representada pela combinação de pelo menos três dos cinco componentes a seguir: obesidade abdominal; hipertrigliceridemia; baixo Colesterol-Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) e Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL); hipertensão arterial; e hiperglicemia de jejum.² Dentre as alterações metabólicas associadas à obesidade abdominal que contribuem para o aumento da ocorrência da SM, destaca-se o distúrbio glicêmico, que está associado ao risco de Doença Cardiovascular (DCV).³

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal, resultante do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético, que vem crescendo anualmente e adquirindo proporções alarmantes.⁴

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Em 2014, mais de 1,9 milhão de adultos estavam acima do peso. Destes, 600 milhões já estão obesos. De 1980 a 2013, a obesidade e o sobrepeso, em conjunto, aumentaram 27,5% entre os adultos e 47,1% entre as crianças.⁵

No Brasil, a obesidade cresce cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, na faixa de sobrepeso e obesidade.^{6,7}

De acordo com Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, há uma inversão de grupos na pirâmide alimentar brasileira: o grupo das frutas e hortaliças troca de lugar com os grupos dos óleos e gorduras, e dos açúcares e refrigerantes, demonstrando que estes alimentos são altamente consumidos.⁷ O consumo insuficiente de frutas e hortaliças, e o consumo excessivo de alimentos ricos em gorduras e açúcares estão associados ao desenvolvimento e ao aumento da incidência de obesidade e de outras doenças crônicas não transmissíveis, como as DCV.^{7,9}

As DCV são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Dados publicados pela OMS apontam que cerca de 27% dos registros de mortalidade no mundo foram decorrentes de DCV, enquanto, no Brasil, elas foram responsáveis por 31% das mortes.⁸ Este cenário epidemiológico preocupa por implicar em diminuição da qualidade de vida das populações, além de custos elevados e crescentes para o governo, a sociedade, a família e os indivíduos.⁹

Diante do exposto, o presente trabalho justifica-se pela influência da ocorrência da SM no risco de desenvolvimento de DCV e pelas repercussões destas desordens no estado de saúde do indivíduo, que estão cada vez mais frequentes na população. Observa-se, então, a necessidade de estudar os parâmetros antropométricos e bioquímicos de pacientes com SM, a fim de auxiliar profissionais de saúde que trabalhem especificamente com este grupo.

O objetivo do trabalho foi avaliar a associação da obesidade central com a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular.

Metodologia

Caracterização da Amostra

Trata-se de um estudo transversal, com pacientes atendidos no ambulatório de Síndrome Metabólica da Faculdade de Nutrição Emília de Jesus Ferreiro, da Universidade Federal Fluminense (UFF), no período de março a novembro de 2016. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF, sob o número 59604916.0.0000.5243. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos no estudo pacientes que atendiam os seguintes critérios: ser do sexo feminino, com idade entre 18 e 59 anos, e que apresentavam índice de Massa Corporal (IMC) $> 24,9 \text{ kg/m}^2$ e os exames bioquímicos solicitados.

Avaliação Nutricional

Para avaliação do estado nutricional, foram utilizados peso, estatura e circunferência abdominal, obtidos na consulta de rotina. O peso foi aferido em uma balança eletrônica Even® com capacidade total de 300 kg. Para a aferição da altura, foi utilizado estadiômetro com capacidade total de 200 cm e capacidade mínima de 100 cm. A partir destas medidas, foi calculado o IMC [$\text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$]. Para avaliação do IMC, foi utilizada a classificação segundo a OMS: eutrofia se entre 18,5 a 24,9 kg/m^2 ; sobrepeso se entre 25,0 a 29,9 kg/m^2 ; e obesidade se entre 30,0 a 34,9 kg/m^2 .⁷

A obesidade abdominal foi definida a partir do ponto de corte da circunferência abdominal para o risco cardiovascular aumentado em mulheres ($\geq 80 \text{ cm}$) definido pela *American Heart Association* (AHA).¹⁰

Para Razão da circunferência Abdominal/Estatura (RCE), o ponto de corte utilizado foi a mediana encontrada na amostra (percentil 50) de 0,65.¹¹ O Volume de Gordura Visceral (VGV) foi estimado por equação preditiva, que utiliza como variáveis independentes a RCE e a Glicemia de Jejum (GJ). Foi considerado, para o VGV, o ponto de corte de 100 cm².¹² O índice de conicidade foi calculado pela fórmula de Valdez, e o valor de 1,18 foi considerado como o melhor ponto de corte.¹³

Foi avaliada a GJ considerando os pontos de corte de adequação de até 99 mg/dL para indivíduos saudáveis e foram classificados com diabetes aqueles indivíduos com GJ $\geq$ 126 mg/dL¹⁴ ou que fizessem uso de hipoglicemiantes; Triglicerídeos (TG), considerando adequados valores até 150 mg/dL.¹⁵ Foram utilizados como referência os valores adotados pela American Heart Association¹⁶ para HDL ou seja, valores adequados se $>$ 50 mg/dL para mulheres; o cálculo da LDL, pela fórmula de Friedwald,¹⁷ considerados valores adequados abaixo de 160 mg/dL.^{15,16} Pacientes com valores acima dos preestabelecidos ou que estivessem em uso de hipolipemiantes foram considerados com dislipidemia.

Foram classificadas como hipertensas pacientes que tiveram diagnóstico médico de hipertensão e que faziam uso das classes de medicamentos anti-hipertensivos, definidos para o tratamento medicamentoso da hipertensão: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1 e inibidor direto da renina.¹⁸ Foram excluídas da amostra pessoas que

não tinham diagnóstico prévio de hipertensão e que não faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Análise estatística

Os resultados são expressos por estatística descritiva, como média $\pm$ desvio padrão, e a normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Por conta do uso de medicação, optou-se por usar dados categóricos (diagnóstico), para verificar a associação entre as medidas antropométricas com a presença de diabetes, hipertensão ou dislipidemia, por meio do teste exato de Fisher, para que o uso das medicações não influenciassem na análise, calculando as Razões de Chance (RC) para verificar as associações entre índices antropométricos e fatores de risco para doenças cardiovasculares. Devido ao tamanho da amostra, optamos por não utilizar as razões de prevalência. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Para estas análises, foi utilizado o *software* GraphPad Prism 5.0.

Resultados

O ambulatório atendeu 98 pacientes no período estudado; destes, 60 eram mulheres, porém apenas 39 atendiam todos os critérios de inclusão preestabelecidos e concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

De acordo com o IMC, 30% ($n = 12$) das pacientes apresentaram estado nutricional de sobrepeso e 70% ($n = 27$) eram obesas, e 63% das pacientes obesas tinham mais de 40 anos. A tabela 1 apresenta os dados antropométricos desta população.

Tabela 1 – Caracterização geral da amostra

Característica	Média $\pm$ DP	Mín-Máx
Idade, anos	44,18 $\pm$ 14,42	18-60
Peso, kg	90,48 $\pm$ 20,25	52,4-132,2
Estatura, m	159,6 $\pm$ 7,1	150-175
IMC, kg/m ² (sobrepeso)	27,67 $\pm$ 1,44	25,1-29,44
IMC, kg/m ² (obesidade)	37,78 $\pm$ 8,03	31,5-54,32
Circunferência abdominal, cm	110 $\pm$ 16,07	80,0-140,0
Relação cintura/estatura	0,69 $\pm$ 0,1	0,55-0,88
Volume de gordura visceral, m ³	96,8 $\pm$ 90,1	63,2-492,1
Índice de conicidade	1,34 $\pm$ 0,09	1,16-1,57

Valores expressos em números absolutos. DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

Em relação aos fatores de risco, 38% (n = 15) da amostra apresentou hipertensão; 26% (n = 10), diabetes; e 79% (n = 31) apresentavam dislipidemia (Tabela 2). É possível observar que 95% (n = 37) da população estudada apresentava circunferência abdominal ≥ 80 cm, e quase metade da amostra (48%; n=19) apresentou os níveis de TG acima de 150 mg/dL.

A análise estatística evidenciou associação entre RCE e os achados de hipertensão (p = 0,007). Em relação aos outros parâmetros, diabetes e dislipidemia, não foram encontrados resultados significativos (Tabela 3).

A associação entre o VGV e os achados de hipertensão, diabetes e dislipidemia estão apresentados na tabela 4. Foi encontrada associação significativa (p = 0,01) entre o VGV e diabetes, mas não foi encontrada associação significativa quando outros parâmetros foram analisados.

A associação entre o índice de conicidade e os achados de hipertensão (p = 0,009) e diabetes (p = 0,006) apresentou resultados significativos. Apesar de não ter sido encontrada associação em relação à dislipidemia, segundo a razão de risco, foi possível observar chance aumentada em 6,6 vezes na população estudada para o desenvolvimento de dislipidemia (Tabela 5).

A associação entre o IMC e os achados de hipertensão, diabetes e dislipidemia está apresentada na tabela 6, não sendo evidenciada associação entre os parâmetros analisados. Porém, pelo cálculo da razão de risco, foi possível observar uma chance aumentada na população estudada, para o desenvolvimento de hipertensão (3,6 vezes), diabetes (2,5 vezes) e dislipidemia (3,3 vezes).

Não foi encontrada associação entre a circunferência abdominal e os achados de hipertensão, diabetes e dislipidemia no ponto de corte utilizado (≤ 80 cm e ≥ 80 cm).

Discussão

A população analisada no estudo, em sua maioria, foi classificada como obesa segundo a média de IMC apresentada, além de apresentar valores médios de circunferência abdominal, índice de conicidade e RCE maiores que os pontos de corte estabelecidos para a avaliação da obesidade abdominal. Apesar disso, apresentaram média de VGV inferior a 100 cm².

A prevalência da obesidade no estudo (70% da população) chama atenção, por se tratar de uma população relativamente jovem e que ainda é ativa, o que mostra o reflexo dos atuais hábitos alimentares no impacto à saúde. Pode-se observar que 95% da amostra apresentou obesidade abdominal, que é um importante fator de risco para DCV e outras morbidades associadas.

Achados similares foram observados por Petribú et al.¹⁹, que observaram população com 517 mulheres com mediana de idade de 29 anos, sendo 32,5% da população com sobrepeso e mais da metade da amostra com obesidade abdominal e não visceral, quando analisados circunferência de cintura, RCE e VGV. Os autores alertam para o fato de que mulheres tendem a um aumento de gordura subcutânea na região abdominal, podendo justificar os achados.

A literatura mostra que a prevalência de obesidade abdominal tem aumentado nos últimos anos e,

Tabela 2 – Fatores de risco encontrados na população estudada, por grupos

Fator	N	%	Média $\pm$ DP	Mín-Máx
Sobrepeso	11	30	27,67 $\pm$ 1,45	25,1-29,45
Obesidade	28	70	37,78 $\pm$ 8,04	31,5-54,32
Circunferência abdominal ≥ 80 cm	37	95	110,19 $\pm$ 15,88	89-142
Triglicerídeos > 150 mg/dL	19	48	153,72 $\pm$ 7,07	151-394
HDL < 50 mg/dL	14	36	47,97 $\pm$ 11,95	29-48
LDL > 160 mg/dL	2	5	182,5 $\pm$ 30,4	161-204
Glicemia de jejum > 126 mg/dL	10	26	188,6 $\pm$ 116	129-396
Hipertensão	15	38	-	-
Dislipidemia	31	79	-	-

Tabela 3 – Associação entre relação cintura/estatura e hipertensão, diabetes e dislipidemia

Ponto de corte	≥ 0,65	< 0,65	Valor de p	RC
Hipertenso	12	2	0,007*	8,7
Não hipertenso	9	18		
Diabéticos	6	15	0,26	2,9
Não Diabéticos	3	17		
Dislipidêmicos	13	6	1	0,9
Não dislipidêmicos	15	7		

Valores expressos em números absolutos. * Teste exato de Fischer ($p < 0,05$). RC: razão de chance.

Tabela 4 – Associação entre o volume de gordura visceral e hipertensão, diabetes e dislipidemia

Ponto de corte	≥ 100 cm ²	< 100 cm ²	Valor de p	RC
Hipertenso	12	1	0,09	8,4
Não hipertenso	10	7	0,01*	15
Diabéticos	15	1		
Não diabéticos	7	7	0,07	6,6
Dislipidêmicos	16	2		
Não dislipidêmicos	6	5		

Valores expressos em números absolutos. * Teste exato de Fischer ($p < 0,05$). RC: razão de chance.

atualmente, é maior que a prevalência de obesidade global, principalmente em mulheres.²⁰ Isto também pode ser observado no nosso estudo, no qual foi encontrada prevalência de 70% de obesidade global e 95% de obesidade abdominal, segundo a circunferência abdominal.

Foi observado que 48% das pacientes estudadas apresentaram dislipidemia e, destas, 46% eram obesas. Este fato pode ser explicado pelo acúmulo do tecido adiposo e pela liberação de ácidos graxos livres, os quais são facilmente direcionados para o fígado para uma maior produção de TG e Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL).^{15,21} Assim, é possível relacionar esta complicação com o risco aumentado de desenvolvimento de DCV, que está diretamente ligado à obesidade.^{20,22}

Houve um aumento na prevalência de obesidade abdominal na população. Nas mulheres, isto poderia ser atribuído à maior concentração de gordura corporal

comumente relatada no sexo feminino, por conta de gestações e das diferenças hormonais. Isto soma-se ao fato de que o processo de envelhecimento ocasiona um declínio do hormônio do crescimento, da taxa metabólica basal e da redução natural do nível de atividade física, além da piora dos hábitos saudáveis na alimentação, aumentando, desta forma, a redistribuição progressiva da gordura; assim, as mulheres passam a acumular mais gordura abdominal.²⁰⁻²²

A RCE tem sido apontada como uma boa forma de discriminar a obesidade abdominal relacionada a fatores de riscos cardiovasculares.^{11,23}

No presente estudo, fez-se necessária a utilização de outros pontos de corte para o RCE, além dos sugeridos pela literatura, pois foi observado que a maior parte da amostra estava acima desta faixa, sendo adotado o ponto de corte de 0,65 para RCE, que representa o percentil 50 da amostra.

Tabela 5 – Associação entre o índice de conicidade e hipertensão, diabetes e dislipidemia

Ponto de corte	$\geq 1,33$	$\leq 1,33$	Valor de p	RC
Hipertenso	12	9	0,009*	7,1
Não hipertenso	3	16		
Diabéticos	11	10	0,006*	9,9
Não diabéticos	2	18		
Dislipidêmicos	16	6	0,06	3,6
Não dislipidêmicos	8	11		

Valores expressos em números absolutos. * Teste exato de Fischer ($p < 0,05$). RC: razão de chance

Tabela 6 – Associação entre o índice de massa corporal e hipertensão, diabetes e dislipidemia

Ponto de corte	Sobrepeso	Obesidade	Valor de p	RC
Hipertenso	2	12	0,15	3,6
Não hipertenso	9	15		
Diabéticos	2	9	0,44	2,5
Não diabéticos	7	18		
Dislipidêmicos	3	13	0,17	3,3
Não dislipidêmicos	10	3		

Valores expressos em números absolutos. * Teste exato de Fischer ($p < 0,05$). RC: razão de chance.

As mulheres do estudo com RCE acima do ponto de corte apresentaram maior frequência de hipertensão, quando comparadas com aquelas abaixo do ponto de corte. Este achado corrobora estudos atuais, que demonstram que o acúmulo de gordura visceral tende a comprimir a mecânica renal, determinante de maior absorção de sódio nos segmentos proximais do néfron, o que provocaria a ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona na molécula densa, no sentido de preservação do fluxo plasmático renal e taxa de filtração glomerular. Por meio deste mecanismo, haveria retenção hidrossalina, e aumento pressórico e das pressões intraglomerulares.²⁴

Com relação ao índice de conicidade, alguns autores sugerem variação entre 1,0 (um cilindro perfeito) a 1,73 (um cone duplo perfeito) nos pontos de corte; o aumento nos valores estão de acordo com a deposição de gordura na região central do corpo, ou seja, quanto mais próximo de 1,73, maior a deposição de gordura central.²⁵⁻²⁷

Segundo Andrade et al.,²⁵ que estudaram o índice de conicidade em mulheres e sua associação com hipertensão e diabetes melito, mulheres com altos valores de índice de conicidade tiveram 72 e 75% mais chance de ter diabetes melito e hipertensão, respectivamente.

Pitanga e Lessa²⁷ sugeriram 1,18 como o melhor ponto de corte em mulheres brasileiras em idade fértil para o índice de conicidade, apresentando valores de sensibilidade (73,39%) e especificidade (61,15%), e área sob a curva Característica de Operação do Receptor (ROC) de 0,75 (Intervalo de Confiança de 95% – IC 95% = 0,70-0,80). Os autores concluíram que o índice de conicidade pode ser utilizado para discriminar o risco cardiovascular, mesmo que a sensibilidade e a especificidade não sejam muito altas. No entanto, classificações incorretas são possíveis, o que leva a um maior número de resultados falso-positivos.²⁷

No presente estudo, utilizamos 1,33, valor da mediana da amostra, como ponto de corte para o índice de conicidade, pois apenas 4% ($n=1$) da população apresentou índice $< 1,18$. Este parâmetro se associou com hipertensão ($p = 0,009$) e diabetes ($p = 0,006$), que são fatores de risco para DCV. Estes achados corroboram o encontrado por Ghosh et al.,²⁸ que compararam a associação de indicadores de obesidade e hábitos alimentares com fatores de risco metabólicos para a doença cardíaca, e encontraram associação entre alto índice de conicidade com glicemia, TG e colesterol total elevados.

Este fato pode ser explicado porque o tecido adiposo recebe a influência de diversos sinais, como da insulina, do cortisol e de catecolaminas, e, em resposta, secreta outras substâncias que atuam tanto local como sistemicamente, participando de diversos processos metabólicos; algumas destas substâncias secretadas, como a leptina, adiponectina, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), entre outras, apresentam papel fundamental na resistência à insulina, sendo a gordura abdominal a que tem maior impacto neste processo. Este fato propõe que este é um indicador consistente na associação da distribuição da gordura corporal com fatores de risco cardiovascular.^{28,29}

A literatura relata ainda que existe uma menor tendência nas mulheres em apresentar área de tecido adiposo visceral, se comparadas aos homens. Entretanto, elas possuem maior área de gordura subcutânea.^{12,19,29}

O comportamento metabólico da gordura visceral difere do tecido adiposo subcutâneo. O primeiro é mais sujeito à lipólise, expressando maior número de receptores de glicocorticoides e é mais sensível às catecolaminas, apresentando menor expressão de IRS-1, o que leva a maior deterioração da sensibilidade à insulina, e ao aumento de pressão arterial e do processo arteroesclerótico. Por estes motivos, é de importância a quantificação do VGV, pois o perfil de deposição de gordura visceral está mais associado a DCV.²⁹

Destacam-se a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética e a ultrassonografia como os melhores métodos de quantificação do VGV, porém são métodos que apresentam desvantagens como o alto custo.^{30,31}

Vários estudos desenvolveram equações preditivas para estimar o VGV, pela facilidade de aplicação e baixo custo. A maioria deles foi realizada em populações muito diferentes da brasileira e em homens.^{19,30-32} A equação desenvolvida por Petribú et al.¹⁹ é a que mais se aproxima da população estudada.

Na presente pesquisa, o VGV apresentou altas chances de risco para diabetes melito e leve chance para hipertensão arterial sistêmica. No entanto, a amostra teve média de 96 cm² de VGV, ou seja, esteve abaixo do ponto de corte estabelecido.

Piernas Sánchez et al.³¹ obtiveram dados similares em seu estudo, no qual aplicaram uma equação preditiva, em uma população de mulheres, com idade média de 39 ± 2 anos e IMC médio de 29 ± 5 kg/m². Os autores observaram que, mesmo com o sobrepeso, porcentual de gordura corporal elevados e alto risco cardiovascular, segundo a circunferência de cintura, as mulheres tinham gordura subcutânea, e não visceral, segundo o VGV.

Estes autores chamam a atenção para o fato de que mulheres tendem a ganhar mais gordura subcutânea na região abdominal do que visceral, o que poderia justificar os resultados encontrados.

Quando analisado o IMC com os fatores de risco para doenças cardiovasculares, não foi observada nenhuma associação com tais parâmetros. O IMC é a medida mais popular entre os profissionais da área da saúde para se diagnosticar a obesidade, devido à facilidade de sua aplicação. Porém, este índice não prevê a distribuição de gordura corporal e não distingue massa magra de massa gorda, devendo estar associado a outros parâmetros antropométricos de distribuição de gordura corporal, a fim de se estabelecer risco aumentado de desenvolvimento de DCV, que está diretamente ligada à deposição de gordura central.^{32,33}

Em relação à medida da circunferência abdominal, a amostra estudada pode ser diagnosticada com obesidade abdominal e risco aumentado para DCV, apresentando média de $110 \pm 16,07$ cm. Entretanto, esta medida não mostrou associação com os fatores de risco analisados, destacando-se apenas uma leve chance de risco para dislipidemia. Tal achado pode ser explicado pelo fato de que a idade é um dos importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV^{19,20,30} e a população estudada tinha idade média de $44,18 \pm 14,42$ anos, sugerindo que as mulheres que fizeram parte deste estudo ainda não apresentavam algumas das morbidades avaliadas, pois estavam em idade fértil (10 a 49 anos).^{34,35} Na menopausa, as mudanças na distribuição da gordura corporal elevam o risco cardiovascular e de doenças metabólicas.^{35,36}

Em estudo realizado na África com 169 mulheres pós-menopáusicas, a circunferência abdominal foi correlacionada com hipertensão arterial sistêmica. Os resultados podem ser explicados pelas alterações hormonais típicas da menopausa, mais prevalentes

nesta idade, em que as mulheres são mais vulneráveis às doenças metabólicas, como dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, e podem aumentar o risco de DCV.³⁶

Outras pesquisas demonstram resultados parecidos. Moraes et al.³⁷ encontraram elevado percentual das participantes com risco aumentado para DCV. Silva³⁸ encontrou 91,6% do sexo feminino com circunferência abdominal e o IMC alterados. Cristóvão et al.⁴ investigaram mulheres frequentadoras da Estratégia Saúde da Família no leste de São Paulo e observaram 57,4% das participantes com valores acima de 80 cm.

A multiplicidade de indicadores antropométricos para estimar a obesidade contribui para que a escolha de um deles levasse em consideração critérios como população estudada, sexo, idade e, principalmente, as evidências baseadas em pesquisas populacionais ou intervenções clínicas. Cabe ressaltar que há necessidade de instrumentos para aferição das medidas necessárias, que devem estar sempre disponíveis e ser viáveis. Mediante os resultados apresentados neste estudo, sugere-se que todos os indicadores antropométricos utilizados apresentaram diferentes desempenhos para diferenciar o risco cardiovascular em mulheres.

Este estudo apresenta como limitações o pequeno número de participantes da amostra, resultado da limitação de recursos, da não avaliação da etnia das participantes e da ausência dos pacientes a consulta. Além disto, o diagnóstico de hipertensão arterial e/ou diabetes foi relatado pelos participantes de acordo com o conhecimento por consultas médicas prévias.

Conclusão

Sobrepeso e obesidade foram manifestados na população estudada, que teve maior acúmulo de

gordura na região abdominal, associada a doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e dislipidemias. Estes são fatores preocupantes, visto que estão associados ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumento de complicações metabólicas e outros problemas de saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barroso TA, Marins LB, Barroso SG, Rocha GS. Obtenção de dados: Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha GS. Análise e interpretação dos dados: Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha GS. Análise estatística: Barroso TA, Marins LB, Alves R, Barroso SG, Rocha GS. Obtenção de financiamento: Barroso TA, Marins LB, Barroso SG, Rocha GS. Redação do manuscrito: Barroso TA, Marins LB, Barroso SG, Rocha GS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barroso TA, Marins LB, Alves R, Barroso SG, Rocha GS. Supervisão / como investigador principal: Barroso TA, Marins LB, Barroso SG, Rocha GS.

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 trabalho de conclusão de curso de Taianah Almeida Barroso pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

- Costa M, Valle J. Síndrome metabólica: prevalência e associação com doenças cardiovasculares em adultos. *Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2012;7(2):119-32.
- The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. PMID: 11368702.
- de Carvalho CA, Fonseca PC, Barbosa JB, Machado SP, dos Santos AM, da Silva AA. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís in the State of Maranhão, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015;20(2):479-90. doi: 10.1590/1413-81232015202.02342014.
- Cristóvão MF, Sato APS, Fujimori E. Excesso de peso e obesidade abdominal em mulheres atendidas em unidade da estratégia saúde da família. *Rev Esc Enferm*. 2011;45(2):1667-72. PMID: 22569652.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Erratum in: *Lancet*. 2014;384(9945):746.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2010.

7. Mendes PM, Zamberlan EC. Análise do consumo alimentar determinado pela aquisição domiciliar no Brasil. *Rev Univ Vale do Rio Verde (Três Corações)*. 2013;7:336-45. doi: <http://dx.doi.org/10.5892/860>.
8. Castro AE, Dias FM, Diniz AS, Cabral PC. Risk and protection food consumption factors for chronic non-communicable diseases and their association with body fat: a study of employees in the health area of a public university in Recife in the state of Pernambuco, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2014;19(5):1613-22. doi: [10.1590/1413-81232014195.06562013](https://doi.org/10.1590/1413-81232014195.06562013).
9. Carvalho CA, Fonseca PC, Barbosa JB, Machdo SP, Santos AM, Mourta da Silva AA. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís in the State of Maranhão, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015;20(2):479-90. doi: [10.1590/1413-81232015202.02342014](https://doi.org/10.1590/1413-81232015202.02342014).
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644).
11. Pitanga FJ, Lessa I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(5):157-61. doi: [S0104-42302006000300016](https://doi.org/S0104-42302006000300016).
12. Petribú MM, Guimarães FJ, Cabral PC, Santos EM, Diniz AS, Arruda IC. Desenvolvimento e validação de equação preditiva da gordura visceral em mulheres jovens. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2012(3):333-42. doi: [10.5007//1980-0037.2012v14n3p333](https://doi.org/10.5007//1980-0037.2012v14n3p333).
13. Pitanga FJ, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador - Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 1985(1):26-31.
14. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*. 2014;36(4):1033-46. doi: [10.2337/dc12-2625](https://doi.org/10.2337/dc12-2625).
15. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: [105935/abc20135010](https://doi.org/105935/abc20135010).
16. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K; American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003;142(4):368-72. PMID: 12712052.
17. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502. PMID: 4337382.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
19. Petribú Mde M, Cabral PC, Diniz Ada S, Lira PI, Batista Filho M, Arruda IK. Prevalence of visceral obesity estimated by predictive equation in young women from Pernambuco. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 98(4):307-14. PMID: 22406989.
20. Sabino PC, Diniz AS, Arruda IK, Malaquias BF, Coelho PC, Sequeira LA, et al. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal em indivíduos na faixa etária de 25 a 59 anos do estado de Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública [Internet]*. 2013;29(2):313-24.
21. Pimenta AM, Kac Gilberto, Gazzinelli A, Corrêa-Oliveira R, Velásquez-Meléndez G. Association between central obesity, triglycerides and hypertension in a rural area in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):386-92. doi: [10.1590/S0066-782X2008000600006](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000600006).
22. Ferreira VH, Silva AA. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal e ao excesso de peso em adultos maranhenses. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):400-12. doi: [10.1590/S1415-790X2010000300004](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000300004).
23. Ulguim F, Pollo DJ, Hedwig PO. Risco para doenças cardiovasculares, em trabalhadores de um hospital de ensino do RS: Análise a partir da circunferência de cintura e relação cintura-quadril. *Anais do Seminário Científico do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da UNISC*. 2015;1(1).
24. Cantoni RE, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann Junior O. Visceral obesity, hypertension and cardio-renal risk: a review. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(2):196-204. doi: [10.1590/S0004-27302005000200005](https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000200005).
25. Andrade MD, Freitas MC, Sakumoto AM, Pappiani C, Andrade SC, Vieira VL, et al. Association of the conicity index with diabetes and hypertension in Brazilian women. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):436-42. doi: [10.1590/2359-3997000000187](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000187).
26. Cunha RS. O estabelecimento de pontos de corte no Índice de Conicidade, como proposta de um indicador antropométrico simples, para avaliação da obesidade e estimativa do risco coronariano elevado no Exército Brasileiro [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
27. Pitanga FJ, Lessa I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador - Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):26-30. doi: [10.1590/S0066-782X2005001400006](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005001400006).
28. Ghosh A, Bose K, Das Chaudhuri AB. Association of food patterns, central obesity measures and metabolic risk factors for coronary heart disease (CHD) in middle aged Bengalee Hindu men, Calcutta, India. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12(2):166-71. PMID: 12810406.
29. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SR, Zanella MT. [Visceral fat and metabolic syndrome: more than a simple association]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):230-8. doi: [/S0004-27302006000200009](https://doi.org/S0004-27302006000200009).
30. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Int Med*. 2005;44(8):794-99. PMID: 16157975.
31. Piernas Sánchez CM, Morales Faló EM, Zamora Navarro S, Gauralet Aza M. Study and classification of the abdominal adiposity throughout the application of the two-dimensional predictive equation Gauralet et al, in the clinical practice. *Nutr Hosp*. 2010;25 (2): 270-4. PMID: 20449537.
32. Almeida RT, Almeida MM, Araújo TM. Abdominal obesity and cardiovascular risk: performance of anthropometric indexes in women. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):375-80. PMID: 19629289.
33. Medeiros CC, Ramos AT, Cardoso MA, França IS, Cardoso Ada S, Gonzaga NC. Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):380-9. PMID: 21971636.
34. Lima A, Lustosa R, Daniele T, Uchôa F, Foschetti D, dos Santos A, et al. A associação do índice de massa corpórea com a relação cintura/quadril no comportamento da saúde de policiais militares do estado do Ceará. *RBPFE - Rev Bras Prescr Fisiol Exerc*. 2016;10(59):330-9.
35. Nogueira MA, Martins MC, Paz SM, Assis RC, Martins MP, Silva DM. Fatores de risco cardiovascular em mulheres atendidas em unidade de saúde. *Conscientia e Saúde*. 2009;8(3):459-65.
36. Shidfar F, Alborzi F, Salehi M, Nojomi M. Association of waist circumference, body mass index and conicity index with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(8):442-5. doi: [10.5830/CVJA-2012-038](https://doi.org/10.5830/CVJA-2012-038).
37. Moraes KD, Araujo AP, Santos AF, Barbosa JM, Martins ML. Correlação entre o índice de massa corporal e indicadores antropométricos de risco cardiovascular em mulheres. *Rev Pesq Saúde*. 2015;16(3):175-81.
38. Silva ST. Fatores de risco cardiovasculares em usuários do hiperdia de uma unidade básica de saúde do município de Criciúma/SC. [Monografia]. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Florianópolis; 2012.

Síndrome Cardiorrenal Tipo 2: Um Forte Fator Prognóstico da Sobrevida

Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival

Arous Salim, Mohamed El Ghali Benouna, Monia El Mourid, Rachida Habbal

CHU Ibn Rush, Casablanca - Marrocos

Resumo

Fundamento: A insuficiência renal é comum em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, com uma prevalência entre 20% a 57%, e está associada a um mau prognóstico e um alto risco de reinternações.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi apresentar características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de pacientes marroquinos com insuficiência cardíaca crônica que desenvolveram insuficiência renal crônica.

Métodos: Foram avaliados 563 pacientes acompanhados por insuficiência cardíaca crônica na Unidade de Insuficiência Cardíaca do Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário de Ibn Rushd em Casablanca, Marrocos, entre 30 de julho de 2012 e 30 de julho de 2016. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de síndrome cardiorrenal.

Resultados: Em comparação a pacientes que não desenvolveram síndrome cardiorrenal, os pacientes com síndrome cardiorrenal tenderam a ser mais velhos, hipertensos e diabéticos. Clinicamente, uma porcentagem mais alta dos pacientes apresentou dispnéia estágio III ou IV. Biologicamente, os pacientes com SCR apresentaram níveis menores de hemoglobina e níveis plasmáticos maiores de ácido úrico. Em relação aos achados ecocardiográficos, esses pacientes também apresentaram menor FE do ventrículo esquerdo, com maior prevalência de hipertensão ventricular direita e hipertensão pulmonar, e maior risco de readmissão hospitalar ($p < 0,0001$).

Conclusão: A deterioração da função renal na insuficiência renal crônica está associada com um pior prognóstico, incluindo um maior risco de readmissão hospitalar, eventos cardiovasculares, e morte. Maior atenção deve ser dada a pacientes idosos, diabéticos, com valores muito baixos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou com hipertensão pulmonar. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):425-432)

Palavras-chave: Síndrome Cardiorrenal, Insuficiência Cardíaca, Insuficiência Renal Crônica / mortalidade, Insuficiência Renal Crônica / prognóstico, Readmissão do Paciente.

Abstract

Background: Renal failure is common in patients with chronic heart failure, with a prevalence ranging from 20 % to 57% worldwide. It is associated with a poor prognosis and a high risk of readmission.

Objectives: The purpose of our study is to show the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic features of Moroccan patients with chronic heart failure who had developed a chronic renal failure. The endpoints were cardiac death and any cause of hospitalization.

Methods: 563 patients followed for chronic heart failure at the heart failure unit in the Department of Cardiology of the University Hospital Ibn Rushd of Casablanca in Morocco, between July 30, 2012 and July 30, 2016 were assessed. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of cardiorenal syndrome.

Results: Compared to patients who had no cardiorenal syndrome, patients with cardiorenal syndrome tended to be more aged, hypertensive and diabetic. Clinically more patients were at dyspnea stage III or IV. Biologically their hemoglobin was lower and their blood uric acid level was higher. Regarding echocardiography, their ejection fraction of the left ventricle was lower, with more of systolic dysfunction of the right ventricle and pulmonary hypertension in the CRS group, with a higher risk of readmission ($p < 0.0001$). The mortality was significantly higher in the group CRS ($p < 0.0001$).

Conclusion: The deterioration of renal function in chronic renal failure is associated with poor prognosis, including a high risk of rehospitalization, cardiovascular events and death. Patients who are elderly, diabetic, with a low left ventricular ejection fraction and pulmonary hypertension are the most concerned. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(5):425-432)

Keywords: Cardio-Renal Syndrome; Heart Failure; Renal Insufficiency, Chronic / mortality, Renal Insufficiency, Chronic / prognosis, Patient Readmission.

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

Correspondência: Arous Salim

2 Résidence Riad El Hamd Route De La Mecque. CEP: 20500, Casablanca - Marrocos

E-mail: arous.salim@hotmail.fr; aroussalim1@gmail.com

Introdução

A insuficiência renal é comum em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, com uma prevalência entre 20% a 57%, e está associada a um mau prognóstico e um alto risco de reinternações.¹

Existe uma complexa inter-relação entre o coração e o rim nos pacientes com insuficiência cardíaca, e os mecanismos fisiopatológicos exatos dessa interação ainda não foram esclarecidos.² Estímulos fisiopatológicos importantes à progressão da doença renal incluem elevações crônicas na pressão venosa renal, ativação mal adaptativa do eixo renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso central, bem como um estado inflamatório crônico.³

O objetivo de nosso estudo foi apresentar características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas e terapêuticas de pacientes com insuficiência cardíaca e renal crônica no Marrocos.

Métodos

Realizamos um estudo unicêntrico, transversal, com 563 pacientes atendidos na Unidade de Insuficiência Cardíaca do Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário de Casablanca, Marrocos, durante o período de três anos entre 30 de julho de 2012 a 30 de julho de 2016.

A Unidade de Insuficiência Cardíaca é um hospital-dia que atende somente pacientes estáveis, a cada 3 ou 6 meses. Nossos pacientes estavam clinicamente estáveis e foram acompanhados pela ocorrência de eventos cardíacos. Os desfechos foram morte cardíaca e hospitalização por insuficiência cardíaca grave com ou sem piora da função renal, síndrome coronária aguda e arritmia grave. O período médio de acompanhamento foi 681 ± 105 dias. Follow-up and events were adjudicated using medical consultations each three months and/or phone calls.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles que desenvolveram síndrome cardiorenal (SCR), e aqueles que não a desenvolveram.

O diagnóstico de SCR tipo 2 foi estabelecido com base nos critérios do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)/ KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*): albuminúria e/ou $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, ou um decréscimo na $\text{TFG} > 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{ano}$ ou $> 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2/5 \text{ anos}$ ou aumento na albuminúria, juntamente com suspeita ou confirmação

de insuficiência cardíaca congestiva antes do início ou progressão da doença renal crônica, e associação do evento ou grau da doença renal com doença cardíaca de base.

Em relação aos achados ecográficos, ventrículo esquerdo foi considerado dilatado se seu diâmetro diastólico fosse superior a 57 mm em homens, e 53 mm em mulheres. Átrio esquerdo dilatado foi considerado quando sua superfície era maior que 15 cm^2 ou seu diâmetro era maior que 35 mm. Presença de disfunção sistólica do ventrículo direito foi considerada quando a TAPSE (excursão sistólica do anel tricúspide) era inferior a 16 mm, a velocidade longitudinal da onda S era menor que 11,5 cm/s, ou a fração de encurtamento menor que 30%. Hipertensão pulmonar foi definida como qualquer valor de pressão sistólica da artéria pulmonar, medida pelo fluxo da insuficiência tricúspide, maior que 40 mmHg.

O ecocardiograma foi realizado um mês após início do tratamento.

As características basais foram os dados registrados durante a primeira consulta na Unidade de Insuficiência Cardíaca. Incluímos todos os pacientes que desenvolveram SCR em qualquer momento do seguimento, mesmo que essa tenha ocorrido na primeira consulta.

Entre as causas de readmissão, selecionamos pacientes admitidos no serviço de emergência por síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia grave. Definimos arritmia grave como qualquer arritmia atrial ou ventricular que causasse instabilidade hemodinâmica ou que requeresse tratamento medicamentoso.

Nós excluímos todos os pacientes com insuficiência renal secundária a outras etiologias, incluindo outras SCR, pacientes que não apresentavam SCR tipo 2, segundo definição adotada, e pacientes em hemodiálise.

Análise estatística

Os resultados são apresentados em média $\pm$ DP para variáveis contínuas e em números e porcentagens para variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney foi usado para dados sem distribuição normal. As características basais dos pacientes nos dois grupos especificados acima foram comparadas pelo teste do qui-quadrado para variáveis dicotômicas e pelo teste t de Student pareado para variáveis contínuas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis significativas selecionadas na análise univariada foram

inseridas na análise multivariada. A taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos foi calculada pela análise de Kaplan-Meier. Todas as análises foram realizadas pelo programa SPSS, versão 17.0

Resultados

Achados clínicos

Entre os 563 pacientes analisados, 46,5% (262 pacientes) apresentaram SCR tipo 2.

A idade média foi significativamente maior no grupo SCR (67 anos vs. 61). Dividindo-se os pacientes em quatro faixas etárias, a SCR foi mais comum em pacientes com idade acima de 70 anos (Figura 1).

A maior frequência de homens foi observada em ambos os grupos, 53,1% no grupo SCR e 60,1% no grupo sem SCR, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,105$).

Em relação aos fatores de risco, a porcentagem dos pacientes com hipertensão e diabetes foi significativamente maior no grupo SCR em comparação ao grupo sem SCR (55,3% e 42%, respectivamente, no grupo com SCR vs. 39,5% e 26,6%, respectivamente, no grupo sem SCR, $p < 0,0001$). Entre os pacientes hipertensos, a proporção dos pacientes com hipertensão não controlada foi significativamente maior no grupo com SCR (16,8% vs. 9,3%).

Não foi observada diferença entre os dois grupos para outros fatores de risco.

Clinicamente, insuficiência cardíaca classe III e IV segundo classificação da *New York Heart Association* foi relatada em 25,6% no grupo com SCR e 13,3% no grupo sem SCR ($p < 0,0001$). A frequência cardíaca média foi ligeiramente maior no grupo com SCR ($p = 0,453$).

Uma maior proporção, porém não significativa, de pacientes com fibrilação atrial foi observada no grupo com SCR (17,2% vs. 13%).

A Tabela 1 resume essas características.

Achados biológicos

Os níveis séricos médios de sódio, cálcio e hemoglobina foram significativamente mais baixos no grupo com SCR (139,1; 91,4 e 12,3, respectivamente) que no grupo sem SCR (140,1; 93,5 e 13,05, respectivamente) no grupo sem SCR.

Por outro lado, os níveis séricos médios de potássio, ácido úrico e proteína C reativa (PCR) foram significativamente maiores no grupo SCR (4,8; 71,4 e 24,6, respectivamente) que no grupo sem SCR e (4,5; 53,3 e 11,5, respectivamente).

Achados ecográficos

Valores médios de fração de ejeção (FE), dimensões do átrio esquerdo, e tempo de desaceleração do fluxo

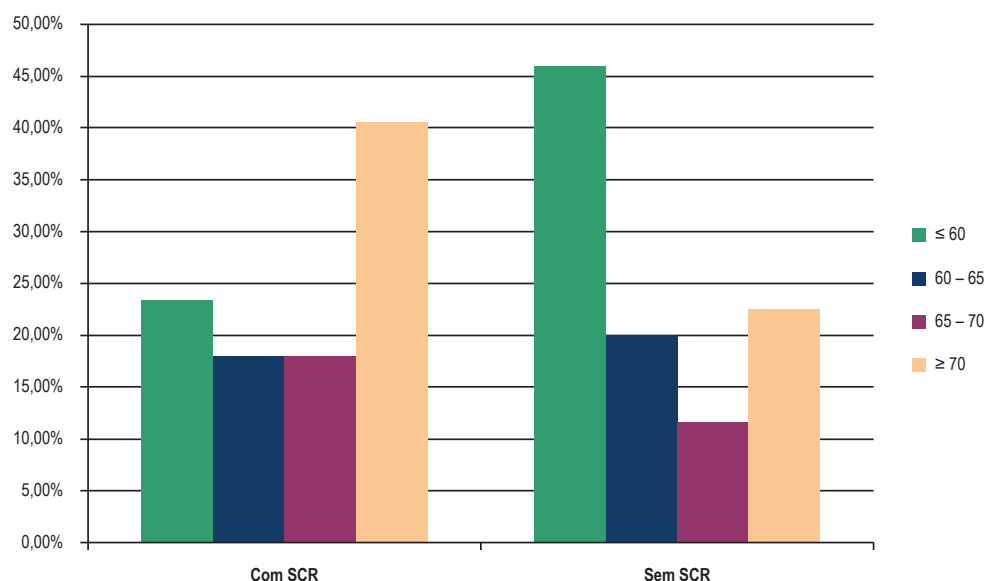


Figura 1 – Distribuição dos pacientes com síndrome cardiorenal (SCR) e sem SCR por idade

mitral foram significativamente mais baixos no grupo com SCR (33,50%; 43,6 e 137,70, respectivamente) que no grupo sem SCR (37,57%; 39,96, e 161,59, respectivamente). função sistólica do ventrículo direito foi deficiente em 19,1% dos pacientes com SCR, e em somente 12% no grupo sem SCR ($p = 0,025$). Em comparação ao grupo sem SCR, 56,5% dos pacientes que desenvolveram SCR tiveram hipertensão pulmonar ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Terapia

Os valores médios de fração de ejeção (FE) e do tempo de desaceleração do fluxo mitral foram significativamente mais baixos no grupo com SCR (33,50% e 137,70 ms, respectivamente) que no grupo sem SCR (37,57% e 161,59 ms, respectivamente). A área do átrio esquerdo foi maior no grupo com SCR (21,73 cm² vs. 18,95 cm²) que no grupo sem SCR (18,95 cm²). A função sistólica do ventrículo direito foi deficiente em 19,1% dos pacientes com SCR, e em somente 12% no grupo sem SCR ($p = 0,025$). Em comparação ao grupo sem SCR, 56,5% dos pacientes que desenvolveram SCR tiveram hipertensão pulmonar ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

A análise multivariada mostrou que idade, hipertensão, diabetes, baixa FE, hipertensão pulmonar, diâmetro do átrio esquerdo, tempo de desaceleração do fluxo mitral, anemia, PCR elevada e hiperuricemia são fatores de risco independentes para SCR.

Readmissão hospitalar

Readmissões por insuficiência cardíaca congestiva, arritmia grave ou evento coronário agudo foram mais frequentes no grupo SCR (30,2%) que no grupo sem SCR (5,3%) ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Mortalidade e eventos cardíacos

A mortalidade foi significativamente mais alta no grupo com SCR (13%) que no grupo sem SCR. Os pacientes com SCR tiveram taxas mais altas de morte cardíaca e readmissão por insuficiência cardíaca progressiva que o grupo sem SCR. Isso foi claramente demonstrado pela análise de Kaplan-Meier (Figura 1).

Discussão

Nosso principal achado foi o fato de que, em comparação a pacientes sem SCR, pacientes com SCR tenderam a ser mais velhos, hipertensos e diabéticos.

Clinicamente, uma porcentagem mais alta dos pacientes apresentou dispnéia estágio III ou IV. Biologicamente, os pacientes com SCR apresentaram níveis menores de hemoglobina e níveis plasmáticos maiores de ácido úrico. Em relação aos achados ecocardiográficos, esses pacientes também apresentaram menor FE do ventrículo esquerdo, com maior prevalência de hipertensão ventricular direita e hipertensão pulmonar, e maior risco de readmissões.

A SCR é caracterizada por anormalidades crônicas na função cardíaca, levando à lesão ou disfunção renal.⁴

Um pior desempenho cardíaco na insuficiência cardíaca resulta em hipoperfusão renal, com subsequente ativação da via renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, que pode piorar ainda mais a função renal. A doença renal crônica e consequente uremia pode levar à regulação anormal da homeostase do cálcio nos miócitos e da função contrátil, atividade simpática aumentada, disfunção endotelial, disfunção microvascular e aterosclerose acelerada.^{5,6}

Insuficiência renal crônica pré-existente é encontrada em 45% dos pacientes com insuficiência renal crônica, e está associada com um maior risco de hospitalização e morte.⁷ Essa porcentagem está de acordo com a de nossa série (46,5% dos pacientes com SCR).

A deterioração da função renal aumenta com a idade. Em nosso estudo, pacientes com SCR eram relativamente mais velhos que paciente com função renal normal. Em todos os estudos conduzidos, idade avançada foi um fator associado à ocorrência de SCR. No estudo de Lu et al.,⁸ a idade média dos pacientes com SCR foi 77 ± 8 anos.

Em nosso estudo, diabetes e hipertensão não controlada foram os principais fatores de risco nos pacientes com SCR. Tem sido sugerida uma inter-relação do diabetes e/ou lesão renal induzida por hipertensão ou associada à insuficiência cardíaca com uma fisiopatologia mutuamente perpetuante, conforme demonstrado no modelo de Kishimoto et al.⁹

A anemia está associada com alta mortalidade em todos os pacientes com insuficiência cardíaca, e reflete um estado avançado da doença. Ainda, é particularmente considerada um fator de risco independente de morbimortalidade em todas as SCR.¹⁰ Sato et al.¹¹ relataram que o pico de VO₂, níveis de peptídeo natriurético tipo-B, anemia e ácido úrico eram fatores prognósticos independentes de SCR tipo 2. Anemia, insuficiência cardíaca crônica, e doença renal crônica são capazes de causarem ou piorarem uma a outra, formando um ciclo vicioso.¹² Recentemente, um novo

Tabela 1 – Características basais dos pacientes por presença ou ausência de síndrome cardiorenal

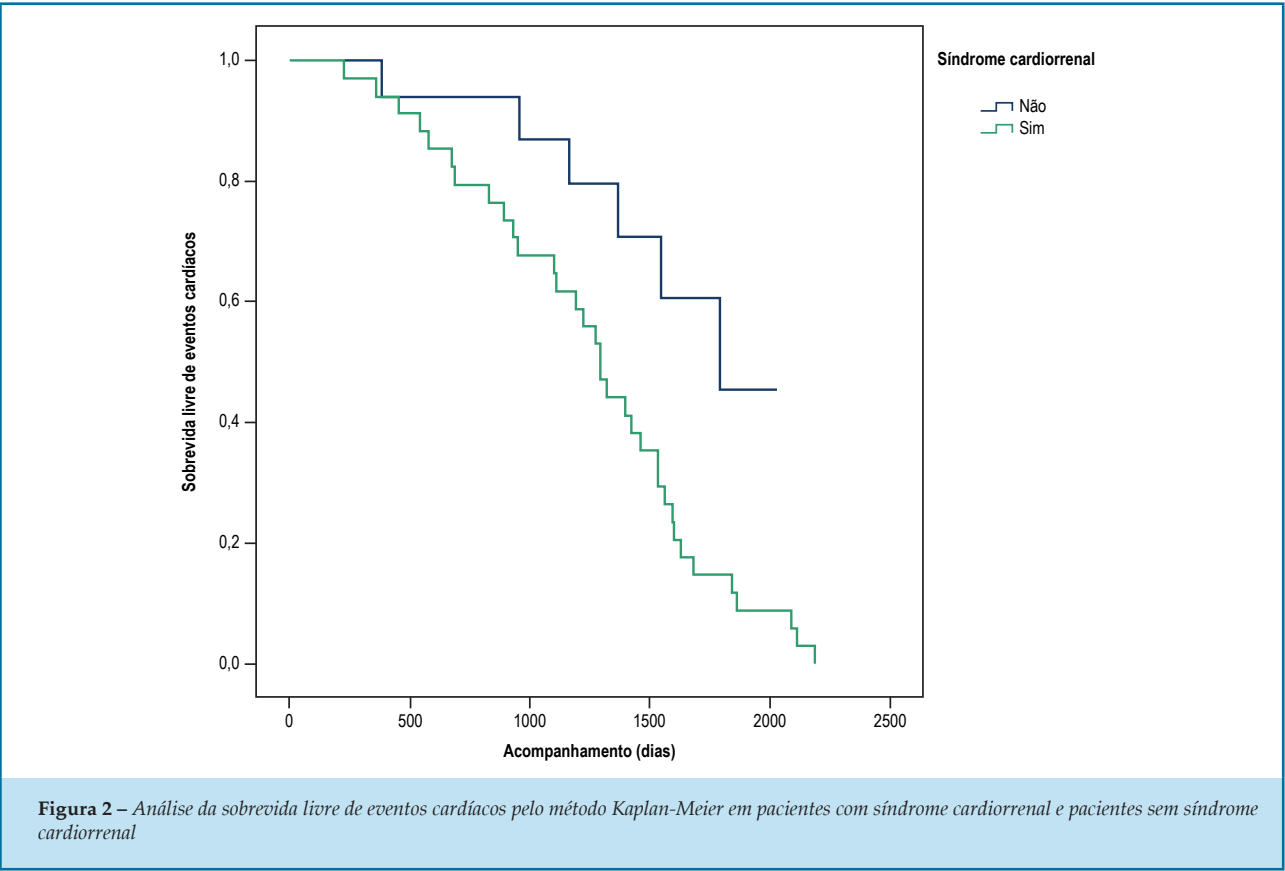
n = 563	SÍNDROME CARDIORRENAL		valor de p	Análises multivariadas
	NO n = 301 (53,5%)	YES n = 262 (46,5%)		
Idade (anos)	61,45 ± 12,60	67,53 ± 10,80	< 0,0001	< 0,0001
Homens	181(60,1%)	139(53,1%)	0,105	0,274
Fumantes	111(36,9%)	77(29,4%)	0,073	0,182
Hipertensão	113(39,5%)	145(55,3%)	< 0,0001	< 0,0001
Controlada	91(30,2%)	101(38,5%)		
Não controlada	28(9,3%)	44(16,8%)		
Diabetes	80(26,6%)	110(42%)	< 0,0001	< 0,0001
Hiperlipidemia	43(14,3%)	48(18,3%)	0,208	0,329
Dispneia estágio III ou IV	40(13,3%)	67(25,5%)	< 0,0001	
Insuficiência cardíaca	68,58 ± 12,59	69,42 ± 14,03	0,453	
IMC (kg / m ²)	25,407 ± 3,70	25,474 ± 3,54	0,848	0,395
Fibrilação atrial	39 (13%)	45 (17,2%)	0,192	0,804
Etiologias				
DCI	202(67,1%)	179(68,3%)		
CMD	58(19,3%)	63(24%)		
Doença valvar	8(2,7%)	6(2,3%)	0,096	NS
Outras	33(11%)	14(5,3%)		
Parâmetros ecográficos				
DDFVE (mm)	57,71 ± 11,51	59,11 ± 8,01	0,1	NS
VSFVE (mm)	44,23 ± 9,45	46,79 ± 9,46	0,001	0,085
FEVE (%)	37,57 ± 7,50	33,50 ± 8,52	< 0,0001	< 0,0001
TD (msec)	161,59 ± 47,45	137,70 ± 50,62	< 0,0001	< 0,0001
Área do átrio esquerdo (cm ²)	18,95 ± 6,25	21,73 ± 6,82	< 0,0001	< 0,0001
Disfunção do VD	36 (12%)	50 (19,1%)	0,025	0,168
Hipertensão pulmonar	64 (21,3%)	148(56,5%)	< 0,0001	< 0,0001
Parâmetros biológicos				
Hemoglobina	13,05 ± 1,52	12,34 ± 1,75	< 0,0001	< 0,0001
BUN (mg / l)	0,36 ± 0,11	0,67 ± 0,36	< 0,0001	
Creatinina sérica (mg / L)	9,51 ± 1,85	16,84 ± 8,72	< 0,0001	NS
Sódio sérico	140,1 ± 3,8	139,4 ± 4,2	0,044	
Potássio sérico	4,53 ± 0,50	4,83 ± 0,64	< 0,0001	
Cálcio sérico	93,56 ± 4,98	91,447 ± 4,84	< 0,0001	0,758
PCR	11,51 ± 18,22	24,65 ± 40,65	0,037	0,135
Ácido úrico	53,33 ± 14,52	71,47 ± 19,53	< 0,0001	< 0,0001

Continuação

Medicação

β-bloqueador	287 (95,3%)	237 (90,5%)	0,030
Inibidor de ECA ou BR	298 (99%)	257 (98,1%)	0,482
BCC	39 (13%)	55 (21%)	0,013
Agentes antiplaquetários	249(82,7%)	234(89,3%)	0,029
Estatina	248(82,4%)	234(89,3%)	0,022
Espironolactona	135(44,9%)	138(52,7%)	0,076
Readmissão hospitalar	16(5,30%)	78(30,20%)	< 0,0001
Mortalidade	6(2%)	34(13%)	< 0,0001

IMC: índice de massa corporal; DCI: doença cardíaca isquêmica; CMD: cardiomiopatia dilatada; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TD: tempo de desaceleração; VD: ventrículo direito; BUN: nitrogênio ureico no sangue; PCR: proteína C reativa; ECA: enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canal de cálcio.



termo tem sido usado – síndrome da anemia cardiorenal. Em todos os estudos sobre insuficiência cardíaca, o nível médio de hemoglobina era menor no grupo com insuficiência renal crônica, e estava associado com risco de reinternação e altas taxas de mortalidades. Lu et al.⁸ relataram uma taxa de mortalidade de 4 anos de 51% nos pacientes com síndrome da anemia cardiorenal, e de 26% naqueles sem a síndrome. A idade e níveis séricos de potássio foram os fatores preditivos da progressão da anemia cardiorenal entre os pacientes com insuficiência cardíaca.¹³ Mais recentemente, foi demonstrado que a anemia é comum no diabetes mellitus, e sugerido que a doença renal crônica e a deficiência funcional de eritropoietina funcional são os principais fatores contribuintes para esse quadro.¹⁴

Avanços recentes no tratamento da anemia na insuficiência cardíaca focam o uso de agentes estimuladores da eritropoiese e transfusão endovenosa de ferro. Uma metanálise recente envolvendo mais de 11 estudos concluiu que os agentes estimuladores da eritropoiese ajudam a melhorar sintomas, reduzem internações, e mortalidade.¹⁵

Em nosso estudo, os pacientes com SCR eram menos propensos a serem tratados com betabloqueadores, e mais propensos a receberem diuréticos de alça e bloqueadores de canais de cálcio. Tal fato deve-se à maior

taxa de insuficiência cardíaca congestiva, dificuldades no controle da pressão sanguínea e de sintomas, e resistência a diuréticos. A causa da resistência a diuréticos é multifatorial: dosagem inadequada do diurético, ingestão aumentada de sódio, retardo na absorção intestinal da droga, diminuição na secreção tubular do diurético, perfusão renal inadequada e uso de anti-inflamatórios não-esteroidais.¹⁶

Nosso estudo teve algumas limitações. Este é um estudo observacional e reflete os dados de pacientes de um único centro, o que pode não ser representativo da população de Marrocos. Alguns pacientes não foram incluídos no estudo a fim de não gerar ambiguidade entre os tipos de SCR, tais como pacientes em hemodiálise, que têm pior prognóstico. Por esse motivo, uma relação de causa-consequência não foi claramente estabelecida.

Conclusão

A deterioração da função renal na insuficiência renal crônica está associada com um pior prognóstico, incluindo um maior risco de readmissão hospitalar, eventos cardiovasculares, e morte. Pacientes idosos, diabéticos, com valores muito baixos de FE do ventrículo esquerdo ou com hipertensão pulmonar merecem mais atenção.

Referências

- de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*. 2006;27(5):569-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehi696.
- Cole RT, Masoumi A, Triposkiadis F, Giamouzis G, Georgiopoulou V, Kalogeropoulos A, et al. Renal dysfunction in heart failure. *Med Clin North Am*. 2012;96(5):955-74. doi: 10.1016/j.mcna.2012.07.005.
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36. doi: 10.1159/000349968.
- Cruz DN, Gheorghiadu M, Palazzuoli A, Ronco C, Bagshaw SM. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):531-42. doi: 10.1007/s10741-010-9223-1. Erratum in: *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):543.
- Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):26-30. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.004.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from ADHERE Database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
- Lu KJ, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Toia D, Jones E, et al. Cardiorenal anemia syndrome as a prognosticator for death in heart failure. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1187-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.049.
- Kishimoto T, Maekawa M, Abe Y, Yamamoto K. Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney Int*. 1973;4(4):259-66. PMID: 4752169.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11):1780-6. PMID: 12039491.
- Sato T, Yamauchi H, Suzuki S, Yoshihisa A, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Distinct prognostic factors in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Int Heart J*. 2013;54(5):311-7. PMID: 24097222.
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 suppl 8:viii7-12. PMID: 14607993.

-
13. Lu KJ, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Toia D, Jones E, et al. Cardiorenal anemia syndrome as a prognosticator for death in heart failure. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1187-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.049.
 14. Thomas MC. The high prevalence of anemia in diabetes is linked to functional erythropoietin deficiency. *Semin Nephrol.* 2006;26:275-82. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.05.003.
 15. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007613. doi: 10.1002/14651858.CD007613.pub2.
 16. Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D, Bhatta L, Liu K, Salah A, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm. *Am J Med Sci.* 2010;340(1):33-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e59108.

Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos

Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects

Rafael de Oliveira Alvim,^{1,2} Paulo Caleb Junior Lima Santos,^{1,3} Luiz Aparecido Bortolotto,¹ José Geraldo Mill,² Alexandre da Costa Pereira¹

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP;¹ Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES;² Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP);³ SP – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e representam uma percentagem significativa das internações. No cenário de minimização dos custos ao sistema de saúde, métodos que identifiquem DCV subclínica seriam importantes. Algumas diretrizes incluem a medida da rigidez aórtica e da espessura íntima-média da artéria carótida como métodos para identificação de DCV subclínica em hipertensos. A velocidade de onda de pulso (VOP) é considerada padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial. Nesta revisão, abordamos a fisiopatologia e os determinantes da rigidez arterial e justificamos sua inclusão na avaliação do paciente hipertenso dada a associação direta com o risco cardiovascular, como estabelecido na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Apresentamos ainda os principais estudos genéticos deste fenótipo que, dada sua complexidade, pode ser modulado por dezenas de genes. No entanto, um melhor entendimento da relação genética-rigidez arterial, e até mesmo uma intervenção baseada em genótipos, devem ser investigadas em estudos futuros.

Introdução

Um artigo recente publicado no periódico *Circulation*, “Cardiovascular Health in Brazil – Trends and Perspectives”, abordou a questão do envelhecimento e a prevalência

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares, Envelhecimento, Fatores de Risco, Aterosclerose, Rigidez Vascular / Fisiopatologia, Polimorfismo Genético.

crescente de obesidade, hipertensão e diabetes na população brasileira. Apesar da redução de 24% nas taxas de mortalidade para DCV, ajustadas por idade, no período de 2000 a 2011, as DCV ainda constituem grande problema de saúde pública no país, pois são a principal causa de morte e representam uma percentagem significativa dos gastos em saúde com internações hospitalares.¹

A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão inclui a medida de rigidez arterial e da espessura íntima-média da artéria carótida como métodos para avaliação do risco adicional no paciente hipertenso. A medida da VOP constitui o padrão-ouro para a avaliação da rigidez arterial, por conta da reprodutibilidade e confiabilidade do método, além da demonstração de sua associação com o risco cardiovascular em diferentes populações.^{2,3}

Nesta revisão narrativa, abordamos a fisiopatologia e os determinantes da rigidez arterial. Ainda, levantamos os principais estudos genéticos para este fenótipo.

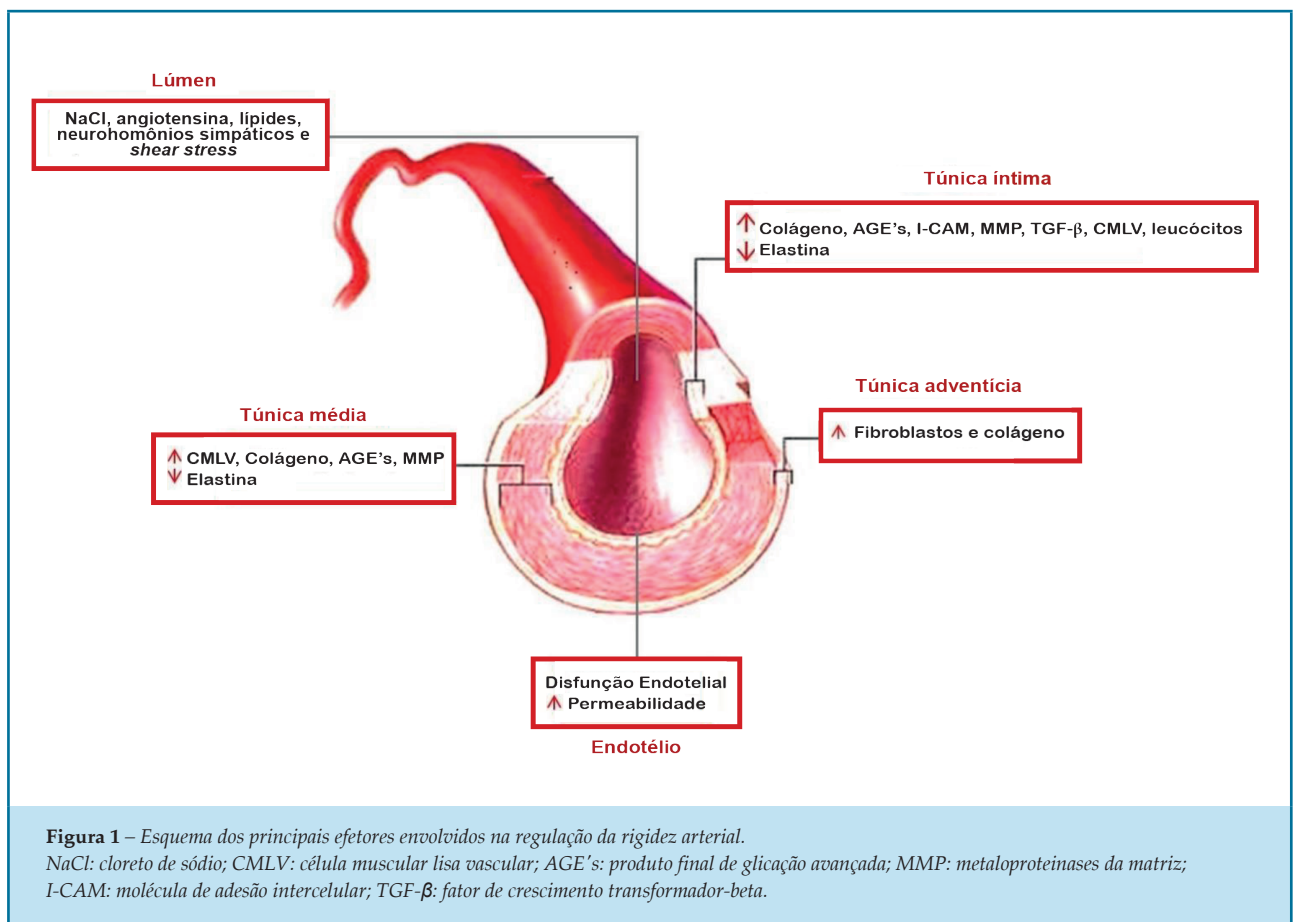
Aspectos da rigidez arterial

Fisiopatologia

O aumento da rigidez arterial é um fenômeno complexo caracterizado pela diminuição da complacência (distensibilidade) das grandes artérias. O fenômeno ocorre com o envelhecimento⁴ e em presença de doenças associadas ao sistema cardiovascular, tais como: diabetes,⁵ aterosclerose⁶ e doença renal crônica.⁷ Clinicamente, a rigidez arterial aumentada pode se manifestar por meio do aumento da pressão de pulso (PP) e da hipertensão sistólica isolada.^{8,9} O enrijecimento da aorta resulta na elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e na diminuição da pressão arterial diastólica (PAD). Assim, o enrijecimento arterial associa-se ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e à diminuição da

Correspondência: Rafael de Oliveira Alvim

Rua Alaor de Queiroz Araujo, 135/202. CEP: 29050-245, Enseada do Suá, Vitória, ES – Brasil
E-mail: r.alvim@hotmail.com; alvimfaeid@ig.com.br



pressão média de perfusão coronariana¹⁰ que ocorre, principalmente, na diástole. Essas mudanças resultam em hipertrofia do ventrículo esquerdo,¹¹ agravamento da isquemia coronária¹² e aumento do estresse na parede vascular¹³ que, por sua vez, podem facilitar a ruptura de placas ateroscleróticas.¹⁴

O enrijecimento arterial acontece por uma complexa interação entre adaptações dinâmicas e estáveis envolvendo elementos celulares e a matriz extracelular da parede vascular. Essas alterações são influenciadas por forças hemodinâmicas^{15,16} e fatores extrínsecos, tais como: hormônios¹⁷ e mediadores inflamatórios,¹⁸ que podem estar vinculados ao balanço do sódio e da glicose.¹⁹ A rigidez arterial é modulada por meio de um fino balanço entre a produção e a degradação de elastina e de colágeno. A perda ou a desorganização da elastina e sua substituição por colágeno determina o aumento da rigidez da parede. Portanto, o desequilíbrio desse sistema, que pode ser causado por substâncias pró-inflamatórias, alterações na inibição ou na ativação de metaloproteinases e sobrecarga de pressão pode acarretar na superprodução de colágeno e/ou redução da elastina,

contribuindo assim para a diminuição da distensibilidade vascular,²⁰ conforme esquema apresentado na Figura 1.

Avaliação da rigidez arterial e fenótipos cardiometabólicos

A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada por métodos invasivos e não invasivos. Na clínica, os métodos não invasivos encontram aplicabilidade crescente e três técnicas podem ser utilizadas: avaliação da distensibilidade (dado pela medida simultânea do volume e da pressão intravascular),²¹ análise do formato da onda de pulso arterial (tonometria arterial)²² e medida da VOP. Este último, segundo consensos, o método padrão-ouro para medir a rigidez arterial.²³

A consolidação da medida da VOP na avaliação da rigidez arterial levou diversos estudos a demonstrarem a associação deste fenótipo com diversas condições patológicas. Blacher et al.,²⁴ estudando indivíduos portadores de aterosclerose, mostraram que a VOP está associada não só com a presença, mas também com a extensão do processo aterosclerótico.

Em outro estudo, London et al.,²⁵ mostraram maiores valores de VOP em pacientes com doença renal crônica, comparados a controles saudáveis. Toto-Moukhou et al.,²⁶ avaliando as propriedades das grandes artérias de obesos e de não obesos com hipertensão essencial, observaram que a VOP era maior em obesos. Além disso, estudos epidemiológicos reportaram o papel da rigidez arterial na predição de morbidade e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular. Recentemente, Vlachopoulos et al.,²⁷ em uma metanálise com 17 estudos, reportaram que valores elevados de VOP (≥ 12 m/s) prediziam aumento de 102% no risco de mortalidade decorrentes de eventos cardiovasculares. Além disso, mostraram que o aumento de 1 m/s na VOP correspondeu ao incremento de 15% no risco cardiovascular. Tais dados levaram à inclusão da VOP carotídeo-femoral como parte da avaliação do risco cardiovascular na atenção primária e secundária.

Determinantes da rigidez arterial

O principal fator biológico associado ao aumento da rigidez arterial é a progressão da idade.⁴ A hipertensão arterial,²⁸ o diabetes,⁵ a dislipidemia²⁹ e a obesidade³⁰ são apontados como promotores potenciais do incremento da rigidez arterial. Alguns estudos sustentam que a ancestralidade africana estaria associada a maior rigidez arterial.³¹ Dentre todos os fatores supracitados, a idade e a pressão arterial elevada demonstram ser os mais relevantes.³²

Dados do *Framingham Heart Study* apontam que, até os 50 anos de idade, a proporção de indivíduos com VOP alta (≥ 12 m/s) é relativamente baixa (apenas 5-10%). Essa proporção cresce rapidamente a partir desta idade, de modo que, na faixa etária superior a 70 anos, a prevalência é maior que 60%.³³ Nos últimos anos, estudos mostraram que o aumento da VOP com o envelhecimento não é uniforme ao longo da aorta.^{34,35} Hickson et al.³⁴ reportaram que grande parte do enrijecimento vascular ocorre na aorta abdominal e apresenta taxa de incremento de 0,9 m/s por década. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento da rigidez arterial associado ao envelhecimento está intimamente relacionado à elevação da atividade nervosa simpática³⁶ e, consequentemente, da exacerbação do processo inflamatório.³⁷ Importante notar que as doenças crônicas mais associadas ao aumento da VOP (diabetes, hipertensão e a própria obesidade) têm um componente inflamatório subjacente. Assim, a medida da VOP

poderia representar a sentinela clínica de monitoramento do processo inflamatório crônico nestas condições.

A associação entre hipertensão arterial e incremento da rigidez arterial está bem estabelecida. O aumento da pressão gera aumento do estresse pulsátil na parede vascular resultando em degradação mais rápida das fibras de elastina.³⁸ Entretanto, a relação de causa/efeito entre hipertensão e rigidez arterial elevada tem sido muito discutida na última década. Estudos apontam que a rigidez arterial elevada, em indivíduos normotensos, está associada à progressão dos níveis de pressão arterial e aumento do risco de hipertensão,^{39,40} sugerindo que a rigidez poderia ser também causa e não consequência do incremento pressórico. O mais provável é a existência de relação biunívoca entre estas duas variáveis. Apenas estudos longitudinais de longo prazo poderão delimitar a contribuição do aumento pressórico para o aumento da rigidez ou, inversamente, o aumento da rigidez (que eleva a pós-carga) determinando resposta adaptativa de elevação da pressão.

O aumento da rigidez arterial associado ao diabetes tem sido amplamente retratado nos últimos anos.^{41,42} Alvim et al.,⁵ estudando indivíduos da população geral brasileira, demonstraram que os diabéticos possuíam maiores valores da VOP, comparados aos não diabéticos. A presença do diabetes representou um risco 127% maior para rigidez arterial aumentada quando comparado ao grupo de indivíduos sem diabetes. Estudos experimentais demonstraram que níveis glicêmicos elevados podem intensificar o processo inflamatório, aumentar os produtos de glicação avançada e reduzir a biodisponibilidade de NO nos vasos.^{43,44} Apesar dos dados apresentados, a associação entre diabetes e rigidez arterial aumentada tem sido contestada. Uma revisão sistemática, publicada no periódico *Hypertension*,⁴⁵ indicou que somente 52% dos estudos sugeriram a associação entre estas variáveis.

O perfil lipídico inadequado é reconhecidamente um importante fator de risco cardiovascular. Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado a relação entre as concentrações de LDL-c, HDL-c, triglicérides e colesterol total e a progressão da doença aterosclerótica.^{46,47} Parte desses resultados pode ser explicada pela disfunção vascular gerada pelo incremento do processo inflamatório, aumento do estresse oxidativo e oxidação das partículas de LDL-c.^{48,49} Contudo, apesar da forte correlação entre aterosclerose e disfunção vascular, os resultados dos estudos associando o perfil lipídico com fenótipos de rigidez arterial são controversos.^{50,51} Parte dessas contradições pode ser justificada, entretanto,

ou pelas diferenças entre as populações investigadas ou pelos distintos métodos utilizados na determinação da rigidez arterial.

O aumento da incidência de diabetes, síndrome metabólica e hipertensão arterial sistêmica está fortemente relacionada à epidemia da obesidade.⁵² Além disso, sabe-se que a obesidade aumenta significativamente a mortalidade decorrente das DCV.⁵³ Recentemente, tem sido sugerido que a disfunção vascular, incluindo a rigidez arterial aumentada, pode ser o link entre a obesidade e as DCV.⁵⁴ Alguns estudos mostraram que adultos^{55,56} e crianças⁵⁷ obesos apresentam rigidez arterial aumentada, comparados aos seus pares eutróficos. Entretanto, associação inversa,⁵⁸ ou ausência de associação após ajuste pela pressão arterial⁵⁹ entre VOP e obesidade visceral foram também relatadas em outros estudos, indicando a necessidade de investigações adicionais para se detectar o elo causal entre estes fenótipos.

Os estudos mais robustos mostram que a idade e a pressão arterial são os principais determinantes da rigidez arterial. No entanto, há a possibilidade de que outras variáveis, como o diabetes, as dislipidemias e a obesidade serem importantes atores neste cenário complexo.

Tratamento

Devido ao comprovado impacto da rigidez arterial aumentada no risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, uma questão que se coloca é a possibilidade de tratamento. Levando em consideração que a degeneração estrutural dos componentes elásticos das grandes artérias é pouco reversível com as terapias farmacológicas atuais,⁶⁰ é de extrema importância avaliar o impacto de intervenções preventivas, isto é, que diminuíssem o impacto do envelhecimento no aumento da rigidez. Os fatores até aqui propostos incluem a restrição de sódio na alimentação,⁶¹ a realização de exercício físico regular,⁶² a eliminação do tabagismo⁶³ e a redução do consumo de álcool,⁶⁴ a utilização de óleos derivados de peixe⁶⁵ e o consumo de alimentos ricos em isoflavonoides.⁶⁶ Existem controvérsias sobre a contribuição dos fármacos na redução da rigidez arterial. Alguns estudos identificaram resultados positivos mediante a utilização de anti-hipertensivos^{67,68} e de hipolipemiantes.^{69,70} O efeito dos anti-hipertensivos, entretanto, decorre da redução da pressão arterial. Desta forma, o tratamento farmacológico para outras doenças, associado às medidas citadas acima, que podem

atenuar a perda de fibras elásticas nas artérias, pode ter um efeito adicional no controle da rigidez arterial.

Aspectos genéticos da rigidez arterial

Herdabilidade da rigidez arterial

Diversos estudos mostraram a influência de fatores genéticos na modulação de fenótipos relacionados à rigidez arterial.^{71,72} Concomitantemente, inúmeras investigações com famílias demonstraram herdabilidade moderada (21-66%) para traços associados à rigidez arterial.^{73,74}

Em estudo com 1480 indivíduos pertencentes a 817 núcleos familiares do *Framingham Study Offspring Cohort*, Mitchell et al.⁷⁵ demonstraram que a herdabilidade da VOP foi de 40%. Em outro estudo envolvendo pares de gêmeos dizigóticos e monozigóticos residentes na Hungria e nos Estados Unidos, Tarnoki et al.⁷⁶ observaram 51%, ajustada para idade, sexo e país de origem. Sayed-Tabatabaei et al.,⁷⁷ estudando 930 indivíduos pertencentes ao grupo familiar do *Erasmus Rucphen Family Study*, identificaram que a herdabilidade da VOP foi de 26%, ajustada para diversos fatores de risco (sexo, idade, pressão arterial média, LDL-c, frequência cardíaca e glicemia de jejum). Alvim et al.,⁷⁸ estudando 1675 indivíduos de uma população brasileira (*Baependi Heart Study*), observaram uma herdabilidade da VOP moderada (26%), após ajustes para diversos fatores de confusão.

Assim, estes estudos indicam haver uma significativa variação nos valores da herdabilidade da VOP. Grande parte dessa discrepância poderia ser explicada por diferenças relacionadas ao desenho do estudo (gêmeos ou núcleos familiares), diferenças populacionais (etnia) e tipos de ajustes utilizados nas análises estatísticas.

Marcadores genéticos e rigidez arterial

O número de estudos genéticos envolvendo fenótipos vasculares cresceu exponencialmente nos últimos anos. Investigações utilizando métodos de varredura de genoma apontou que o fenótipo de rigidez arterial pode ser modulado por diferentes regiões cromossômicas.^{75,79} A despeito do crescente investimento em métodos mais sofisticados de avaliação genética, os estudos de associação com genes candidatos continuam sendo os mais abundantes na literatura. Tendo em vista o fenótipo de rigidez arterial, os polimorfismos mais investigados

Tabela 1 – Variantes genéticas associadas à rigidez arterial

Gene	Polimorfismo	Associação com fenótipos de rigidez arterial
Enzima conversora de angiotensina (ECA), cromossomo 17; localização 17q23.3	rs4340: I/D (inserção no íntron 16)	Alelo I: aumento do VOP ⁷³
Angiotensinogênio (AGT), cromossomo 1: localização 1q42-q43	rs699: c.704T>C (éxon 2, p.Met235Thr)	Alelo T: redução da distensibilidade carotídea ⁷⁴
Óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), cromossomo 7; localização 7q36	rs1799983: c.894G>T (éxon 7, p.Glu298Asp)	Genótipo GG: PP central elevada ⁷⁶
Receptor β de endotelina (ETBR), cromossomo 13; localização 12q22	rs5351: c.831A>G (éxon 5, p.Leu277Leu)	Alelo G: aumento da VOP, ⁷⁷ somente em mulheres
Subunidade p22phox da NADPH oxidase (p22phox ou CYBA), cromossomo 16; localização 16p2	rs4673: c.242C>T (éxon 3, p.Tyr72His)	Genótipo TT: aumento da VOP, maior risco de rigidez arterial aumentada ⁷⁹
Proteína que interage com tioredoxina (TXNIP), cromossomo 1; localização 1p13	rs7212: 1035C>G 3'UTR (região não traduzida)	Alelo G: aumento da VOP ⁷⁸
Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), cromossomo 6; localização 6p21.3	rs1800629: -308A>G (região promotora)	Alelo A: aumento do índice de rigidez da carótida em pacientes com doença de Kawasaki ⁸¹
Proteína C-reativa (PCR), cromossomo 1; localização 1q22-q25	rs1130864: 1444C>T 3'UTR (região não traduzida)	Alelo T: aumento do índice de rigidez da carótida em pacientes com doença de Kawasaki ⁸¹
Molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1), cromossomo 1; localização 1p32-p31	rs3176878: c.2079T>C (éxon 9, p.Asp693Asp)	Genótipo CC: aumento da VOP ⁸²
Metaloproteinase 9 da matriz (MMP-9), cromossomo 20; localização 20q11.2-q13.1	rs17576: c.855A>G (éxon 6, p.Arg279Gln)	Alelo G: aumento da VOP ⁸⁴
Elastina (ELN), cromossomo 7; localização 7q11.23	3'UTR -/A (região não traduzida)	Alelo A: aumento da VOP ⁸³

VOP: velocidade de onda de pulso.

são provenientes de sistemas que, de forma direta ou indireta, interagem na fisiopatologia do enrijecimento vascular, tais como os integrantes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), proteínas da estrutura vascular, efetores relacionados à função endotelial e agentes pró-inflamatórios (Tabela 1).

O SRAA, além de sua importante função na regulação da pressão arterial, exerce destaque no processo de remodelamento vascular. Portanto, torna-se evidente que variantes genéticas capazes de afetar a atividade de seus efetores (angiotensina, enzima conversora de angiotensina, angiotensinogênio e renina), poderiam influenciar significativamente a fisiopatologia vascular. Neste sentido, diversos estudos observaram associação entre alguns polimorfismos em genes do SRAA com fenótipos de rigidez arterial. Benetos et al.,⁸⁰ estudando

indivíduos saudáveis e hipertensos, demonstraram que a presença do alelo I do polimorfismo I/D da *enzima conversora de angiotensina (ECA)* estava associada ao aumento da rigidez arterial em ambos os grupos. Bozec et al.,⁸¹ estudando pacientes hipertensos, demonstraram que a presença do genótipo TT do polimorfismo p.Met235Thr do *angiotensinogênio (AGT)* foi associado a menor distensibilidade e maior rigidez de parede da artéria carótida.

O endotélio, que também tem papel fundamental na fisiologia vascular, atua principalmente no controle do tono e do fluxo vascular, por meio da liberação de óxido nítrico e de outros peptídeos vasoativos.⁸² Comprovada a importância da integridade e funcionalidade endotelial na função vascular, estudos avaliaram o impacto de variantes genéticas ligadas à

fisiologia endotelial com fenótipos de rigidez arterial. Mitchell et al.,⁸³ estudando a população do *Framingham Heart Study*, demonstraram que o genótipo GG do polimorfismo p.Glu298Asp da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) foi associado com elevada PP central, principalmente em mulheres. Contudo, os dados não foram reproduzidos, como se esperava, para a VOP. Lajemi et al.,⁸⁴ estudando pacientes hipertensos não tratados, demonstraram a associação do alelo G do polimorfismo c.30G>A do receptor β da endotelina (ETBR) com maiores níveis da VOP em mulheres. Além destes, dois estudos com a população geral brasileira observaram associações de polimorfismos nos genes *p22phox* e *TXNIP* com a VOP.^{85,86} O primeiro mostrou que indivíduos com genótipo TT para o polimorfismo *p22phox* c.242C>T apresentaram maior média da VOP e maior risco para rigidez arterial aumentada, comparados aos indivíduos com genótipos CC ou CT.⁸⁶ Já o segundo, identificou que indivíduos com genótipos CG ou GG para o polimorfismo *TXNIP* rs7212 apresentaram maior média da VOP, comparados aos indivíduos com genótipo CC.⁸⁵

O remodelamento da parede vascular resulta da interação de diversos mecanismos, dentre eles, o processo inflamatório. Inúmeros estudos vêm demonstrando o papel de agentes inflamatórios na disfunção endotelial e na aterosclerose.⁸⁷ Assim, pesquisadores investigaram o possível impacto de polimorfismos genéticos em genes pró-inflamatórios nos fenótipos de rigidez arterial. Cheung et al.,⁸⁸ estudando pacientes com histórico de doença de Kawasaki, demonstraram o efeito sinérgico do alelo A do polimorfismo -308 A>G do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o alelo T do polimorfismo 1444 C>T da proteína C-reativa (PCR) com o elevado índice de rigidez arterial em artéria carótida. Além disso, considerando o papel fisiopatológico das moléculas de adesão, Zhu et al.⁸⁹ demonstraram em indivíduos jovens e saudáveis, a associação do genótipo CC do polimorfismo p.Asp693Asp no gene *VCAM-1* (moléculas de adesão de células vasculares) com maiores níveis da VOP.

Além dos fatores endócrinos, inflamatórios e vasoativos derivados do endotélio, os componentes estruturais da parede do vaso também são protagonistas no processo de enrijecimento vascular, visto que o desequilíbrio na síntese de colágeno e/ou elastina contribui para a diminuição da distensibilidade vascular.²⁰ Iwai et al.,⁹⁰ avaliando indivíduos da população japonesa, demonstraram a associação do alelo A do polimorfismo 3'-UTR da elastina (ELN) com maiores valores da VOP. A influência de polimorfismos em genes de

algumas metaloproteinases também foi investigada. Yasmin et al.,⁹¹ estudando indivíduos saudáveis, demonstraram a associação do alelo G do polimorfismo c.855A > G da metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) com valores aumentados da VOP.

Os estudos acima reforçam a hipótese de que variantes genéticas, localizadas em diferentes genes, contribuam para a modulação do fenótipo da rigidez arterial. Dentro desta temática, estudos mais amplos e que avaliem a utilização de marcadores genéticos na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico do paciente são ainda necessários.

Conclusão

Conhecendo os aspectos fisiopatológicos, assim como os determinantes da rigidez arterial, é plausível que a VOP seja incluída como um dos componentes nos esforços de prevenção das DCV, pelo menos em hipertensos, como indicado na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão e na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. A avaliação da rigidez arterial pode ser feita pela medida da VOP ou por outros métodos previamente validados. Já os dados genéticos indicam que dezenas de genes podem modular este fenótipo complexo. No entanto, um melhor entendimento da relação genética-rigidez arterial e, até mesmo uma intervenção baseada em genótipos, devem constituir metas a serem alcançadas em estudos futuros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alvim RO, Santos PCJL. Obtenção de dados: Alvim RO, Santos PCJL. Análise e interpretação dos dados: Alvim RO. Redação do manuscrito: Alvim RO, Santos PCJL, Mill JG, Pereira AC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alvim RO, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira AC.

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

- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
- Tolezani EC, Costa-Hong V, Correia G, Mansur AJ, Drager LF, Bortolotto LA. Determinants of functional and structural properties of large arteries in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):426-32.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Diretrizes Brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1 supl.3):1-82.
- Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y, Wang JG, Blacher J, Safar ME. Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens*. 2014;32(8):1572-6.
- de Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):45.
- Tarnoki A, Tarnoki DL, Godor E, Littvay L, Horvath T, Jermendy A, et al. 2d.05: Relationship of coronary atherosclerosis with arterial stiffness and central systolic blood pressure. *J Hypertens*. 2015;33(Suppl 1):e29.
- Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010;96(11):817-23.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. 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):2560-72.
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):975-84.
- Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6.ed. Boca Raton (FL): Taylor & Francis Group; 2011.
- Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(12):714-8.
- Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H624-30.
- O'Rourke MF. Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(Suppl 2):S14-21.
- Van Bortel L. Focus on small artery stiffness. *J Hypertens*. 2002;20(9):1707-9.
- Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res*. 1964;14(5):400-13.
- Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association between long-term blood pressure variability and 10-year progression in arterial stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):118-27.
- Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.
- Labat C, Temmar M, Nagy E, Bean K, Brink C, Benetos A, et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2013;31(11):2251-8.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.
- Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):139-45.
- Gepner AD, Tedla Y, Colangelo LA, Tattersall MC, Korcarz CE, Kaufman JD, et al. Progression of carotid arterial stiffness with treatment of hypertension over 10 years: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):87-95.
- Chester RC, Gornbein JA, Hundley WG, Srikanthan P, Watson KE, Horwich T. Reflection magnitude, a measure of arterial stiffness, predicts incident heart failure in men but not women: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail*. 2017;16:3024-6.
- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):554-66.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
- London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990;37(1):137-42.
- Toto-Moukoko JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hugues CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J*. 1986;112(1):136-40.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
- Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(1):90-7.
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005-11.
- Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):495-502.
- Santos PC, Alvim Rde O, Ferreira NE, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):278-84.
- Hae Guen S, Eung Ju K, Hong Seog S, Seong Hwan K, Chang Gyu P, Seong Woo H, et al. Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2010;139(3):263-8.
- Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(14):1379-86.
- Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, et al. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1247-55.
- Taviani V, Hickson SS, Hardy CJ, McEniery CM, Patterson AJ, Gillard JH, et al. Age-related changes of regional pulse wave velocity in the descending aorta using Fourier velocity encoded M-mode. *Magn Reson Med*. 2011;65(1):261-8.
- Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63(2):303-8.
- Zubcevic J, Jun JY, Kim S, Perez PD, Afzal A, Shan Z, et al. Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2014;63(3):542-50.
- McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension*. 2010;56(1):36-43.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426-44.

41. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(5):365-70.
42. Vyssoulis G, Pietri P, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Kyvelou SM, Terentes-Printzios D, et al. Early adverse effect of abnormal glucose metabolism on arterial stiffness in drug naive hypertensive patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(1):18-24.
43. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens*. 2003;21(1):3-12.
44. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-9.
45. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
46. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
47. de Freitas EV, Brandao AA, Pozzan R, Magalhaes ME, Fonseca F, Pizzi O, et al. Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(2):217-22.
48. Aviram M. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: inflammation and oxidative stress in diabetic patients. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):258-9.
49. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010;610:403-17.
50. Homma S, Kato K, Hayashi J, Yamamoto M. Negative associations between arterial stiffness parameter evaluated by cardio-ankle vascular index and serum low-density lipoprotein cholesterol concentration in early-stage atherosclerosis. *Angiology*. 2015;66(2):143-9.
51. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):929-36.
52. Leopold JA. Cellular and molecular mechanisms of arterial stiffness associated with obesity. *Hypertension*. 2013;62(6):1003-4.
53. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(25):3263-71.
54. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369-81.
55. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38(3):429-33.
56. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42(4):468-73.
57. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9291):1400-4.
58. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2632-9.
59. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens*. 2012;25(10):1064-9.
60. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):112-8.
61. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. 2004;44(1):35-41.
62. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, et al. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in older adults: results of the SAPALDIA 3 Cohort Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(3):275-85.
63. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981-5.
64. Sierksma A, Lebrun CE, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW, Hendriks HF, et al. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):342-8.
65. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):326-30.
66. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1066-71.
67. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J*. 2011;35(3):236-42.
68. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(1):65-78.
69. Davenport C, Ashley DT, O'Sullivan EP, McHenry CM, Agha A, Thompson CJ, et al. The Effects of Atorvastatin on Arterial Stiffness in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:846807.
70. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-16.
71. Camp NJ, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Coon H, Malhotra A, Cawthon RM, et al. Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended Utah pedigrees. *Hypertension*. 2003;42(3):322-8.
72. DeStefano AL, Larson MG, Mitchell GF, Benjamin EJ, Vasan RS, Li J, et al. Genome-wide scan for pulse pressure in the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;44(2):152-5.
73. Atwood LD, Samollow PB, Hixson JE, Stern MP, MacCluer JW. Genome-wide linkage analysis of pulse pressure in Mexican Americans. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):425-8.
74. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet*. 2007;8 Suppl 1:S3.
75. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasan RS, et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(2):194-9.
76. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nistico L, et al. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens*. 2012;30(8):1564-71.
77. Sayed-Tabatabaei FA, van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, Croes EA, Zillikens MC, et al. Heritability of the function and structure of the arterial wall: findings of the Erasmus Rucphen Family (ERF) study. *Stroke*. 2005;36(11):2351-6.
78. Alvim RO, Horimoto AR, Oliveira CM, Bortolotto LA, Krieger JE, Pereira AC. Heritability of arterial stiffness in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *J Hypertens*. 2017;35(1):105-10.

79. Turner ST, Fornage M, Jack CR, Jr., Mosley TH, Kardina SL, Boerwinkle E, et al. Genomic susceptibility loci for brain atrophy in hypertensive sibships from the GENOA study. *Hypertension*. 2005;45(4):793-8.
80. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(4):698-703.
81. Bozec E, Lacolley P, Bergaya S, Boutouyrie P, Meneton P, Herisse-Legrand M, et al. Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice. *J Hypertens*. 2004;22(7):1299-307.
82. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium*. 2006;13(6):423-9.
83. Mitchell GF, Guo CY, Kathiresan S, Vasan RS, Larson MG, Vita JA, et al. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: the Framingham Heart study. *Hypertension*. 2007;49(6):1285-90.
84. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):755-60.
85. Alvim RO, Santos PC, Ferreira NE, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) rs7212 polymorphism is associated with arterial stiffness in the Brazilian general population. *J Hum Hypertens*. 2012;26(5):340-2.
86. de Oliveira Alvim R, Santos PC, Dias RG, Rodrigues MV, de Sa Cunha R, Mill JG, et al. Association between the C242T polymorphism in the p22phox gene with arterial stiffness in the Brazilian population. *Physiol Genomics*. 2012;44(10):587-92.
87. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
88. Cheung YF, Huang GY, Chen SB, Liu XQ, Xi L, Liang XC, et al. Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to kawasaki disease and its arterial sequelae. *Pediatrics*. 2008;122(3):e608-14.
89. Zhu H, Yan W, Tan Y, Li K, Kapuku G, Treiber FA, et al. Adhesion molecule polymorphisms and pulse wave velocity in American youth. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(5):517-23.
90. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension*. 2006;48(5):901-7.
91. Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM, Harnett P, Arshad A, Wallace S, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1799-805.

ARTIGO DE REVISÃO

Antiplaquetários nas Síndromes Coronarianas Agudas

*Antiplatelet Agents in Acute Coronary Syndromes*Pedro Beraldo de Andrade¹ e Leonardo Silva Roeber Borges²*Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA, Marília – SP;¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU),² MG – Brasil*

Resumo

Em condições de equilíbrio, a hemostasia é mantida através de uma complexa interação entre endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. Situações que cursam com injúria e descontinuidade do revestimento endotelial estimulam a adesão, ativação e agregação de plaquetas, culminando com a formação de trombos arteriais ou venosos. Neste contexto, a terapia antiplaquetária ocupa um papel de destaque no manejo das patologias advindas deste processo, notadamente as síndromes coronarianas agudas. O maior domínio conceitual dos receptores, agonistas e antagonistas das cascatas fisiopatológicas envolvidas neste processo possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos e o refinamento da terapêutica atual, tornando necessário o pleno conhecimento do arsenal antiplaquetário no que tange à sua indicação, posologia, momento de administração e duração do tratamento. O objetivo desta revisão é definir o papel dos fármacos antiplaquetários no manuseio da síndrome coronariana aguda, revisitando aspectos já consolidados e abordando tópicos atuais e ainda controversos acerca do tema.

Introdução

A doença isquêmica do coração configura a principal causa mundial isolada de morte e perda de qualidade de vida.¹ No Brasil, estima-se que ela esteja relacionada a uma taxa anual de aproximadamente 55 óbitos por 100.000 habitantes.^{2,3} A síndrome coronariana aguda (SCA),

em seus diferentes espectros de manifestação, assume protagonismo nessas estatísticas, sendo os procedimentos de revascularização miocárdica e a farmacoterapia antitrombótica os pilares fundamentais de seu tratamento.

A hemostasia é um processo fisiológico mantido através de uma complexa interação entre endotélio, plaquetas e fatores de coagulação. Em condições emergenciais e de desequilíbrio, a hemostasia pode culminar na formação de trombos arteriais ou venosos, traduzindo-se na ocorrência de eventos coronarianos agudos, cerebrovasculares ou episódios de tromboembolismo. Neste contexto, de forma adjuvante à terapia anticoagulante, os fármacos antiplaquetários se destacam no manejo dessas condições.⁴

Situações que cursam com injúria e descontinuidade do revestimento endotelial estimulam a adesão de plaquetas a proteínas da matriz subendotelial. Essa interação ativa sinais intracelulares que promovem a liberação de difosfato de adenosina (ADP), adrenalina, serotonina, trombina e tromboxano A₂, potentes agonistas da ativação plaquetária. Uma vez que as plaquetas são ativadas, ocorre a ligação dos complexos de glicoproteína IIb-IIIa ao fibrinogênio, constituindo a etapa final da agregação das plaquetas e geração do trombo.⁵

Os fatores ativadores deste processo e dos receptores envolvidos nele se tornaram alvos para o desenvolvimento de agentes antitrombóticos. A medicina baseada em evidências possibilitou o advento, implementação e refinamento da abordagem terapêutica atual. Entretanto, mediante uma maior expectativa de vida da população e a coexistência de múltiplas comorbidades, deparamo-nos frequentemente com cenários clínicos nos quais o risco de complicações isquêmicas caminha lado a lado ao risco de complicações hemorrágicas.⁶ Assim, faz-se necessário um domínio pleno do arsenal antiplaquetário no que tange à sua indicação, dosagem e momento de administração.

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda, Infarto do Miocárdio, Inibidores da Agregação de Plaquetas, Plaquetas, Antifibrinolíticos.

Correspondência: Pedro Beraldo de Andrade

Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, 3551, casa A-9, Condomínio Costa do Ipê. CEP: 17514-000, Residencial Vale Verde, Marília, SP – Brasil
E-mail: pedroberaldo@gmail.com; pedroberaldo@cardiol.br

O objetivo desta revisão é definir o papel dos fármacos antiplaquetários no manuseio da SCA, revisitando aspectos já consolidados e abordando tópicos atuais e ainda controversos acerca deste tema.

Desenvolvimento

a) Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dosagem inibe seletivamente a ciclooxigenase (COX)-1, determinando atividade antiplaquetária, ao passo que em doses elevadas inibe a COX-1 e a COX-2, com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Sua absorção é rápida, com pico de concentração plasmática obtido após 30 minutos da ingestão da formulação regular e 4 horas após a formulação de liberação entérica.⁷

Tendo em vista que os efeitos colaterais gastrointestinais do AAS aumentam proporcionalmente à sua dose, recomenda-se na SCA uma dose de ataque de 150–325 mg via oral (engolido se formulação regular e mastigado se formulação entérica), ou 80–150 mg por via intravenosa em locais que dispõem desta apresentação, seguido por 81–100 mg como manutenção.⁸ No estudo pioneiro *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS)-2, o AAS promoveu redução significativa de 23% na mortalidade cardiovascular comparado a placebo após 5 semanas de tratamento em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnívelamento do segmento ST, sendo esse efeito aditivo e sinérgico quando associado à estreptoquinase, reduzindo em 42% a taxa de eventos.⁹ Tais benefícios foram corroborados por diversos estudos subsequentes e pela compilação de seus dados em grandes metanálises, tornando-se assim um dos pilares da farmacoterapia antitrombótica nos diferentes espectros da SCA.¹⁰

São raras as situações que configuram uma clara contra-indicação ao AAS, com destaque para sangramentos digestivos ativos e hipersensibilidade conhecida (urticária, broncoespasmo ou anafilaxia), embora estejam descritos diferentes protocolos para dessensibilização que permitem seu uso crônico com eficácia e segurança comprovadas.¹¹

b) Antagonistas do receptor plaquetário P2Y₁₂

A associação entre AAS e um antagonista do receptor P2Y₁₂, denominada terapia antiplaquetária dupla, representa a base do tratamento de pacientes com SCA e daqueles submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP).

A ticlopidina é um derivado tienopiridínico de primeira geração que, a despeito de sua eficácia e em virtude de seus efeitos colaterais hematológicos (trombocitopenia, anemia aplásica, púrpura trombocitopênica trombótica, neutropenia) e gastrointestinais, foi rapidamente substituída pelo clopidogrel.¹²

b.1) Clopidogrel

O clopidogrel é um agente tienopiridínico que bloqueia de forma irreversível o receptor P2Y₁₂. O estado de equilíbrio na inibição da função plaquetária com o clopidogrel é alcançado pela dose de manutenção de 75 mg após 5–7 dias de seu início, ao passo que com a administração de doses de ataque de 300 mg e 600 mg, esse efeito é atingido em 6 e 2 horas, respectivamente, aspecto relevante no contexto das emergências médicas.¹³

No histórico ensaio clínico *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE), 12.562 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST tratados com AAS foram randomizados para tratamento com clopidogrel ou placebo por um período de 3 a 12 meses.¹⁴ O grupo clopidogrel exibiu uma redução significativa de 20% no risco de morte cardiovascular, reinfarto ou acidente vascular encefálico (AVE) comparado ao grupo placebo, sendo que o benefício já é aparente nas primeiras horas após o início da terapia e independente da realização de estratificação invasiva. No cenário do IAM com supradesnívelamento do segmento ST, dois importantes estudos validaram o clopidogrel como terapêutica adjuvante efetiva. Entre 3.491 pacientes randomizados para 300 mg de ataque e 75 mg de manutenção de clopidogrel contra placebo no ensaio clínico *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction* (CLARITY-TIMI) 28, dos quais 99,7% foram submetidos à trombólise, constatou-se uma redução de 36% no risco de óbito, IAM recorrente ou artéria coronária relacionada ao infarto ocluída no momento da angiografia.¹⁵ Já no estudo *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial* (COMMIT), dentre 45.852 pacientes randomizados, sendo 50% submetidos à trombólise, a administração de uma dose diária de 75 mg de clopidogrel por um período médio de 28 dias promoveu redução de 9% nas taxas de morte, reinfarto ou AVE comparada a placebo.¹⁶

Assim, amparado pelos resultados de ensaios clínicos randomizados em SCA e pelas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas do clopidogrel, recomenda-se uma dose de ataque de 600 mg para pacientes com previsão de estratificação de risco invasiva ou encaminhados para ICP primária e de 300 mg

para pacientes submetidos à terapia fibrinolítica. Exceção deve ser adotada em pacientes trombolisados com idade ≥ 75 anos, onde se omite a dose de ataque. Na ausência de um benefício claro com a utilização de uma dose dobrada (150 mg) na manutenção do clopidogrel, esta deve ser de 75 mg.⁸

Entretanto, o clopidogrel exibe limitações e necessidades não atendidas, em parte explicadas por suas propriedades, como um início de ação e término lentos e potencial de inibição plaquetária limitado. A variabilidade interindividual à ação do fármaco é grande, estimando-se em até 35% o percentual de pacientes que exibem uma resposta terapêutica inadequada.¹⁷ Os mecanismos envolvidos são multifatoriais e incluem interações medicamentosas (ex.: inibidores da bomba de prótons como omeprazol e esomeprazol), o ambiente e comorbidades clínicas (ex.: aderência à terapêutica, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, SCA), além de polimorfismos genéticos, com ênfase aos alelos determinantes de perda de função do CYP2C19.¹⁸ Sabe-se que pacientes portadores destas variantes exibem maior risco de trombose de *stent*, recorrência de IAM e morte.¹⁹ Porém, apesar de ser assunto ainda sob o escrutínio de estudos em andamento, as evidências hoje disponíveis não endossam a individualização da terapia baseada no resultado de testes genéticos ou da mensuração da função plaquetária.^{20,21} Com isso, abriu-se um vasto campo de pesquisas com diferentes propostas de tratamento, novos fármacos antagonistas do receptor P2Y₁₂ e bloqueio de novos alvos na superfície das plaquetas.

b.2) Prasugrel

Assim como o clopidogrel, o tienopiridínico de segunda geração prasugrel é uma pró-droga e requer biotransformação para se tornar um metabólito ativo. Entretanto, possui um início de ação mais precoce, cerca de 30 minutos após a administração de uma dose de ataque de 60 mg, além de uma reposta mais previsível, pela ampla absorção, necessidade de uma única etapa de oxidação mediada pelo CYP3A4 e CYP2B6, conferindo maior biodisponibilidade, maiores níveis de inibição plaquetária e menor variabilidade de resposta entre os pacientes.²²

No ensaio clínico *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel* (TRITON)-TIMI 38, 13.608 pacientes admitidos por SCA com ou sem supradesnivelamento do segmento ST submetidos à ICP foram randomizados para receber prasugrel 60 mg de ataque e 10 mg de manutenção ou clopidogrel 300 mg de ataque e 75 mg de manutenção por até 15 meses.²³ O tratamento com prasugrel mostrou-se superior

com uma redução significativa de 19% no risco de morte cardiovascular, IAM ou AVE não fatal, com destaque para a redução de infarto (24%) e trombose de *stent* (52%), sendo o benefício ainda maior entre os pacientes com diabetes.

Consistente com a maior potência antiplaquetária do prasugrel, o estudo constatou um aumento significativo de 32% no risco de sangramento grave, incluindo sangramentos fatais e ameaçadores à vida. Em alguns perfis de pacientes, o benefício clínico líquido, no qual se pesa a eficácia anti-isquêmica e a segurança, mostrou-se desfavorável ao prasugrel, incluindo em pacientes com passado de AVE ou acidente isquêmico transitório (AIT), com idade ≥ 75 anos e peso corporal < 60 kg. Nestes dois últimos, mediante a necessidade de prescrição do fármaco e na impossibilidade de alternativas terapêuticas, recomenda-se o uso de dose de manutenção de 5 mg.²⁴ Não há, até o momento, indicações para a prescrição de prasugrel a pacientes com SCA que não realizaram ICP, bem como em janela de tempo outra que após o conhecimento da anatomia coronariana e efetivação do procedimento intervencionista. Em pacientes com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, o prasugrel deve idealmente ser suspenso por 7 dias.

b.3) Ticagrelor

Primeiro representante clinicamente disponível da classe denominada ciclopentiltriazolopirimidina, o ticagrelor é um antagonista reversível do receptor P2Y₁₂, exercendo seu efeito inibitório através de uma ligação não covalente a um sítio de ligação plaquetário distinto do ADP. Diferentemente dos fármacos tienopiridínicos, o ticagrelor não é uma pró-droga e apresenta ação imediata após sua absorção oral. Exibe, assim, um rápido início de ação após a ingestão de uma dose de ataque de 180 mg e com pico de ação em 2 horas. Com meia-vida plasmática de 8-12 horas, o ticagrelor exige uma dose de manutenção de 90 mg a cada 12 horas e por ligar-se ao receptor de modo reversível, apresenta um término de ação mais precoce, ao redor de 2-3 dias, embora sua bula recomende a suspensão por 5 dias que antecedam uma intervenção cirúrgica. Uma vez que o metabolismo do ticagrelor é mediado pelo CYP3A4 ou CYP3A45, deve-se evitar a administração concomitante de fortes indutores ou inibidores do CYP3A4 durante a sua utilização.²⁵

No ensaio clínico *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO), 18.624 pacientes representativos de todas as manifestações da SCA (com única exceção daqueles com IAM com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à trombólise) foram randomizados para receber ticagrelor ou clopidogrel pelo período de

12 meses.²⁶ No braço ticagrelor, houve uma redução significativa de 16% no risco de morte cardiovascular, IAM ou AVE. Em uma análise hierárquica pré-especificada, o ticagrelor reduziu isoladamente a ocorrência de morte cardiovascular (21%), IAM (16%) e trombose definitiva de *stent* (33%), sem diferença quanto à taxa de sangramento grave ou fatal. Apesar da consistência dos resultados obtidos entre os diversos subgrupos analisados, constatou-se uma interação entre pacientes tratados na América do Norte e no resto do mundo, sem um benefício claro do ticagrelor no primeiro grupo. Credita-se o uso de doses elevadas de manutenção do AAS (≥ 200 mg) como provável justificativa a esse achado, motivando um alerta para a prescrição de doses < 200 mg no uso crônico.²⁷

O ticagrelor exibe efeitos pleiotrópicos não mediados por seu bloqueio do receptor P2Y₁₂, como a inibição da captação de adenosina pelos eritrócitos, o que aumenta o

nível circulante de adenosina.²⁸ Sabidamente, a adenosina possui inúmeras propriedades, incluindo vasodilatação coronariana, redução de isquemia e injúria de reperfusão, inibição de respostas inflamatórias a condições de estresse, efeito cronotrópico e dromotrópico negativo, redução da taxa de filtração glomerular e estimulação de fibras C vagais nos pulmões. Estes efeitos ainda estão em investigação e justificariam, entre os usuários de ticagrelor, a maior prevalência de dispneia, porém sem alteração de provas de função pulmonar, de pausas ventriculares sem repercussão clínica ou necessidade de marcapasso definitivo, elevação dos níveis séricos de creatinina e ácido úrico, bem como maior estabilidade elétrica e redução de mortes súbitas arrítmicas, esta última em caráter especulativo.^{29,30}

A Tabela 1 fornece uma compilação das principais indicações, dosagens e recomendações acerca da prescrição dos antagonistas do receptor P2Y₁₂ nas SCAs.

Tabela 1 – Indicações dos antagonistas do receptor P2Y₁₂ nas síndromes coronarianas agudas

Fármaco	Indicação	Dose de ataque	Dose de manutenção	Duração do tratamento	Suspensão para cirurgia
Clopidogrel	IAM com supradesnível de ST pós-trombólise	300 mg*	75 mg/dia	1 ano	5 dias
Clopidogrel	SCA sem supradesnível de ST ICP primária	300-600 mg	75 mg/dia	1 ano	5 dias
Prasugrel	SCA tratada com ICP	60 mg	10 mg/dia†	1 ano	7 dias
Ticagrelor	SCA (exceto pós-trombólise)	180 mg	90 mg de 12/12 horas	1 ano	3-5 dias

IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronariana aguda; ICP: intervenção coronariana percutânea. * Omite-se a dose de ataque se idade ≥ 75 anos.

† Dose de manutenção de 5 mg se peso < 60 kg ou idade ≥ 75 anos.

c) Inibidores da glicoproteína IIb-IIIa

Os inibidores da glicoproteína (IGPs) IIb-IIIa aprovados para uso clínico – abciximabe, tirofibana e eptifibatide – constituem potentes antagonistas plaquetários de administração parenteral, sendo apenas os dois primeiros comercializados no Brasil. As características farmacológicas destes encontram-se resumidas na Tabela 2.

O abciximabe é um anticorpo monoclonal com alta afinidade pelos receptores da glicoproteína IIb-IIIa. Após dose de ataque de 0,25 mg/kg, observa-se um bloqueio superior a 80% dos receptores, com redução da agregação plaquetária em resposta ao estímulo pelo ADP a menos de 20% do valor basal. Essa inibição é mantida pela infusão contínua de abciximabe a uma dose de

0,125 μ g/kg/min, até um máximo de 10 μ g/min. Relata-se a ocorrência de trombocitopenia em 1-4% dos pacientes tratados com o fármaco, comumente detectada nas primeiras 24 horas e em até 2 horas após o início de sua administração. Acredita-se que seja uma complicação mediada por anticorpos, com reversão na maior parte dos casos após sua suspensão, sendo por vezes necessária a transfusão de plaquetas.³¹

A tirofibana é um derivado tirosínico não peptídico que age através de bloqueio reversível e seletivo do receptor de glicoproteína IIb-IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand. De excreção renal e biliar, a tirofibana possui meia-vida plasmática de 1,5-2 horas, sendo o ajuste de dose necessário em

pacientes com insuficiência renal com depuração de creatinina ≤ 30 mL/min e dispensado em casos de doença hepática. Quando administrada em dose de ataque de 25 μ g/kg, a tirofibana exibe eficácia equivalente à do abciximabe. Casos de trombocitopenia grave, embora

raros e reversíveis, também foram relatados. Atribui-se a ocorrência da trombocitopenia grave a um fenômeno imunomediado, uma vez que a ligação da tirofibana promove uma alteração conformacional no receptor, com a geração de anticorpos contra o novo epítipo exposto.³²

Tabela 2 – Propriedades farmacológicas dos inibidores da glicoproteína IIb-IIIa

	Abciximabe	Tirofibana
Estrutura	Anticorpo monoclonal	Antagonista não peptídico
Peso molecular	48 kDa	< 1 kDa
Início de ação	Rápido	Rápido
Reversibilidade	Lenta (12 horas)	Rápida (2 horas)
Meia-vida	10-30 minutos	2 horas
Excreção	Desconhecida	Renal (40-70%) e biliar
Dose de ataque	0,25 mg/kg	25 μ g/kg
Dose de manutenção	0,125 μ g/kg/min por 12 horas	0,15 μ g/kg/min por 18 horas
Ajuste de dose	Não	↓ 50% se clearance ≤ 30 mL/min

As evidências que validaram a utilização de IGP IIb-IIIa na ICP, dada sua capacidade de redução de IAM periprocedimento e necessidade de revascularização de urgência, originaram-se sobretudo de estudos clínicos conduzidos anteriormente ao advento dos tienopiridínicos e implante rotineiro de *stents*. Na era contemporânea da cardiologia intervencionista, metanálises foram realizadas com o intuito de avaliar o real papel desempenhado por esses agentes como terapia adjuvante à ICP.

No tratamento da SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, uma metanálise envolvendo 31.402 pacientes demonstrou um benefício discreto mas significativo na redução de morte e IAM aos 30 dias favorável à utilização dos IGP IIb-IIIa, notadamente entre os pacientes considerados de alto risco (ex.: pacientes com marcadores de necrose miocárdica positivos, elevada carga trombótica, ou lesões complexas).³³ Uma metanálise reunindo sete estudos randomizados e 19.929 pacientes avaliou o momento mais adequado para a administração de IGP IIb-IIIa.³⁴ A estratégia de infusão precoce, anterior à admissão do paciente ao laboratório de intervenção, não reduziu a incidência de mortalidade aos 30 dias, bem como de IAM recorrente. No entanto, associou-se a uma maior taxa de sangramento grave.

Embora a ICP primária reduza a mortalidade quando comparada à fibrinólise, observa-se reperfusão subótima

em uma proporção não desprezível de pacientes, atribuindo-se à embolização distal um papel central na gênese deste fenômeno. Neste sentido, houve um grande interesse no papel dos IGP IIb-IIIa neste cenário clínico. Uma metanálise incluindo grandes ensaios clínicos contemporâneos conduzidos na vigência de pré-tratamento com clopidogrel e totalizando 10.085 pacientes, analisou a eficácia e segurança dos IGP IIb-IIIa como terapia adjunta à ICP primária no IAM com supradesnivelamento do segmento ST.³⁵ Não se constatou redução de mortalidade aos 30 dias com a utilização desses inibidores, ou de recorrência de IAM, porém houve um aumento na taxa de sangramento grave. No entanto, empregando-se uma análise de metarregressão, observou-se um benefício favorável aos IGP IIb-IIIa entre os pacientes de maior risco (idade ≥ 65 anos, instabilidade hemodinâmica, IAM anterior, diabéticos).

Mediante a hipótese de que maior concentração local de abciximabe potencializaria seus efeitos antiplaquetários, antitrombóticos e anti-inflamatórios, testou-se a administração intracoronariana deste medicamento em *bolus* durante a ICP primária. Uma metanálise incluindo seis estudos randomizados e 1.246 pacientes concluiu que, comparada à infusão intravenosa, a administração intracoronariana de abciximabe promoveu redução significativa de 57% de mortalidade e de 43% na necessidade

de revascularização do vaso-alvo aos 30 dias, sem incremento na taxa de sangramento grave, embora esses achados não tenham sido confirmados em um grande estudo randomizado subsequente envolvendo 2.065 pacientes.^{36,37}

Assim, os IGP IIb-IIIa desempenham um importante papel como terapia adjunta à ICP, mas sua prescrição fica restrita a situações não programadas, sobretudo no laboratório de intervenção, com destaque aos pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST de alto risco e sem tratamento prévio com inibidores do receptor P2Y₁₂, à presença de complicações trombóticas durante a ICP (oclusão abrupta do vaso, fluxo epicárdico lento, dissecação coronariana, oclusão de ramo lateral), ao IAM com supradesnívelamento do segmento ST em pacientes de alto risco ou diante de grande carga trombótica. Fundamentando a opção pela administração desses agentes, deve-se considerar o perfil de risco dos pacientes para a ocorrência de eventos hemorrágicos, sabidamente promotores de maior morbimortalidade.

Embora a utilização de IGP IIb-IIIa não tenha influenciado a eficácia dos novos fármacos antiplaquetários orais (ticagrelor, prasugrel) no tratamento das SCA, seu emprego em pacientes tratados com os novos inibidores do receptor P2Y₁₂, assim como mediante variantes genéticas do CYP2C19, hiporresponsividade ao clopidogrel, ou opção por redução ou supressão de sua dose de manutenção, requer novas investigações.

d) Pré-tratamento com antagonistas do receptor P2Y₁₂

Na fase aguda da SCA, cenário caracterizado por um estado pró-trombótico e por intensa ativação de plaquetas, a dupla antiagregação plaquetária representa uma importante etapa terapêutica, sendo intuitivo supor que uma potente e precoce ação farmacológica seja capaz de conferir eficácia anti-isquêmica, com redução de eventos trombóticos (infarto periprocedimento, trombose de *stent*, reoclusão coronariana), notadamente entre pacientes submetidos à estratificação de risco invasiva e ICP. Entretanto, contrapontos ao pré-tratamento com antagonistas do receptor P2Y₁₂ incluem um aumento na prevalência de complicações hemorrágicas advindas da terapia antitrombótica, assim como um eventual retardo na instituição do tratamento cirúrgico em pacientes multiarteriais com indicação de revascularização prolongando o tempo de hospitalização e aumentando o risco de sangramentos relacionados à cirurgia. No momento, são escassas as evidências advindas de ensaios clínicos randomizados com casuística e poder estatístico adequado para uma resposta clara e definitiva ao tema.

Dentre os estudos pioneiros que sugerem o benefício da terapia antiplaquetária dupla precoce e iniciada imediatamente após o diagnóstico está o *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation* (CREDO), que randomizou 2.116 pacientes, dos quais 66% com diagnóstico de SCA.³⁸ O objetivo do estudo era avaliar o benefício de uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel 3-24 horas antes da realização de ICP, bem como da manutenção da terapia dupla por 12 meses. O pré-tratamento com clopidogrel foi associado a uma redução não significativa de 18% no risco de óbito, IAM ou revascularização de urgência aos 28 dias. Entretanto, em uma análise pré-especificada de subgrupos, constatou-se uma redução significativa de 38,6% no desfecho primário em pacientes cuja terapêutica fora iniciada 6 horas antes da ICP, fundamentando conceitualmente a adoção dessa estratégia.

Na era dos novos e potentes inibidores do receptor P2Y₁₂, o estudo *Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (ACCOAST) randomizou 4.033 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST para receberem uma dose de ataque de 30 mg de prasugrel no momento do diagnóstico (pré-tratamento), acrescida de 30 mg em caso de ICP, comparada a 60 mg imediatamente antes do procedimento.³⁹ O desfecho primário de eficácia, composto por morte cardiovascular, IAM, AVE, revascularização de urgência ou uso não programado de IGP IIb-IIIa aos 7 dias não diferiu entre os grupos, ao passo que o desfecho de segurança, ocorrência de sangramento grave pela classificação TIMI, foi quase o dobro entre aqueles pré-tratados com prasugrel, sendo assim desaconselhado seu uso nessas circunstâncias.

Embora no estudo PLATO o ticagrelor tenha sido administrado precocemente, antecedendo a estratificação invasiva, o estudo não realizou uma comparação entre o pré-tratamento ou não com o fármaco. Já no estudo *Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery* (ATLANTIC), 1.862 pacientes com IAM com supradesnívelamento do segmento ST foram randomizados para uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor antes da transferência para ICP primária, incluindo no transporte pré-hospitalar, contra uma dose de ataque administrada no laboratório de intervenção.⁴⁰ A resolução do supradesnívelamento do segmento ST $\geq 70\%$ ou fluxo TIMI 3 na artéria relacionada ao infarto no momento da angiografia, desfechos substitutos que consistiram na hipótese de investigação do estudo, não diferiu entre as estratégias. Os autores observaram uma

interação altamente significativa relacionada ao uso de morfina pré-hospitalar, evidenciando um benefício no objetivo primário entre pacientes que não fizeram uso do derivado opioide. Estudos em andamento estão avaliando os efeitos da morfina nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos inibidores do receptor P2Y₁₂.⁴¹ Um interessante achado em um dos desfechos secundários do estudo, relativo à ocorrência de trombose definitiva do *stent* aos 30 dias, consistiu na redução significativa dessa complicação favorecendo o pré-tratamento, a despeito de uma diferença de apenas 31 minutos entre a administração do fármaco nos dois grupos. Trata-se de uma evidência, embora geradora de hipótese, que fornece sustentação ao início precoce da dupla antiagregação.

Comparações diretas entre ticagrelor e prasugrel fazem-se necessárias. Um estudo randomizado avaliando a ocorrência de complicações isquêmicas ou hemorrágicas em 1.230 pacientes com diagnóstico de IAM submetidos à ICP não demonstrou diferença entre os fármacos, sendo prematuramente interrompido por futilidade.⁴² Desenhado para acessar a superioridade do ticagrelor frente ao prasugrel em 4.000 pacientes com SCA e planejamento de estratificação invasiva, o estudo *Rapid Early Action for Coronary Treatment* (ISAR-REACT) 5, dotado de maior robustez estatística, contribuirá para a definição das normativas futuras.⁴³ Por sua vez, o cotejamento entre o pré-tratamento ou não com dupla antiagregação plaquetária será investigado no ensaio clínico *Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y₁₂ Receptor Blockers* (DUBIUS), atualmente em andamento, que prevê a inclusão de 2.520 pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST submetidos à estratégia invasiva precoce (NCT02618837).

e) Duração ideal da terapia antiplaquetária dupla

A dupla inibição plaquetária por um período de 1 ano é recomendada a pacientes com diagnóstico de SCA, sobretudo aqueles submetidos à revascularização miocárdica percutânea, independentemente do tipo de *stent*; esta recomendação é fundamentada em resultados de ensaios clínicos randomizados como o CURE e, mais recentemente, TRITON-TIMI 38 e PLATO, que apontam um benefício precoce e contínuo da terapia antiplaquetária dupla ao longo de 12 meses de tratamento.^{44,45}

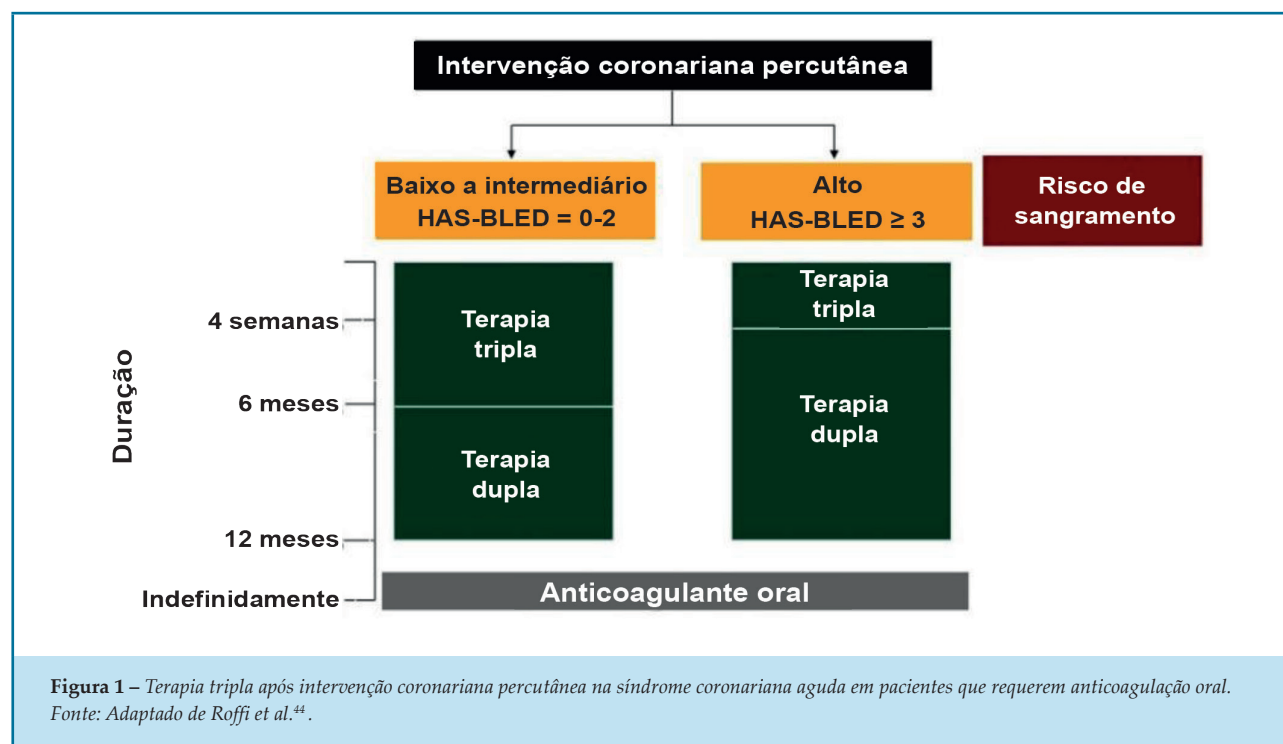
Tópico recente de discussão refere-se à manutenção da terapia antiplaquetária dupla por período de tempo superior a 12 meses entre indivíduos submetidos à ICP.

Uma metanálise englobando seis ensaios clínicos randomizados e 33.435 pacientes com histórico de IAM prévio demonstrou que estender a dupla antiagregação após 1 ano promove redução significativa de eventos cardiovasculares adversos combinados quando comparada à monoterapia com AAS, demonstrando ainda redução isolada de morte cardiovascular, IAM, AVE e trombose de *stent* à custa do incremento na ocorrência de sangramento grave.⁴⁶

Assim, a prescrição de terapia antiplaquetária dupla por período superior a 12 meses em pacientes submetidos à ICP na vigência de uma SCA pode ser considerada.⁴⁷ Tal decisão deve-se pautar na análise de risco e benefício, ofertando esta opção aos pacientes predispostos à recorrência de eventos isquêmicos (ex.: IAM prévio; diabetes mellitus; disfunção ventricular esquerda; tipo, diâmetro e extensão do *stent* implantado; insuficiência renal crônica; insuficiência arterial periférica) mas que não exibam risco elevado de sangramento. A adoção de escores de risco mostra-se uma ferramenta auxiliar no processo de decisão, devendo prevalecer um julgamento clínico ponderado e principalmente a individualização de condutas. Outros tópicos especulativos de interesse e sob investigação atual consistem na monoterapia a longo prazo com agente antiplaquetário de maior potência inibitória, como o ticagrelor (NCT01813435; NCT02270242), bem como na associação entre um inibidor P2Y₁₂ e inibidores do fator Xa, em detrimento ao AAS, no manejo de pacientes com SCA.⁴⁸

f) Pacientes que requerem anticoagulação oral

Pacientes com fibrilação atrial, episódio recente de tromboembolismo venoso e portadores de próteses valvares mecânicas podem requerer ICP na vigência de uma SCA. Neste cenário, a conduta envolve terapêutica tripla, composta por um agente anticoagulante e dois fármacos antiplaquetários, incluindo o AAS, situação que eleva exponencialmente o risco de complicações hemorrágicas.⁴⁹ Considerando-se a maior potência e ausência atual de evidências científicas, deve-se evitar o uso de prasugrel ou ticagrelor, sendo o clopidogrel o antagonista P2Y₁₂ de escolha nessa situação. A redução na duração da terapia tripla agregaria maior segurança ao tratamento, com interrupção de um antiplaquetário assim que possível.⁵⁰ Embora existam fluxogramas propostos por consenso de especialistas (Figura 1), o tema ainda é controverso e pesquisas em andamento avaliando a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais associados a clopidogrel ou ticagrelor influenciarão as normativas futuras acerca do tema.



No estudo *What is the Optimal antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting* (WOEST), 573 pacientes em uso de anticoagulação oral com varfarina submetidos à ICP, dos quais aproximadamente 30% na vigência de uma SCA, foram randomizados para receber clopidogrel isolado ou em associação com AAS.⁵¹ Ao final de 1 ano de acompanhamento, a terapia tripla promoveu um aumento significativo no risco de sangramento, incluindo as manifestações graves, sem benefício na redução de morte, IAM, AVE, revascularização do vaso-alvo ou trombose de *stent*. Amparado por essa hipótese investigativa, o ensaio *Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention* (PIONEER AF-PCI) demonstrou que a associação entre rivaroxabana 15 mg e um inibidor P2Y₁₂, bem como rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia e terapia antiplaquetária dupla, reduziu a ocorrência de sangramento clinicamente significante quando comparados à terapia tripla com varfarina, além de mortalidade geral ou hospitalização recorrente por eventos adversos.^{52,53}

Conclusão

A farmacoterapia antiplaquetária ocupa um papel decisivo no manejo clínico e invasivo das SCAs.

O maior conhecimento fisiopatológico das cascatas envolvidas neste processo possibilitou o advento de formas mais eficazes de tratamento trazendo, muitas vezes, um maior risco de sangramento. Entretanto, a segurança de qualquer prescrição mostra-se primordial na prática contemporânea, uma vez que as complicações hemorrágicas carregam um elevado risco de morbimortalidade. Muitas pesquisas em andamento tornam o tópico atual, controverso e sujeito a constantes mudanças de normativas. Assim, pautando-nos sempre pelo bom senso, individualização de condutas e estimativa de riscos e benefícios, podemos interferir de forma direta no prognóstico e evolução dos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade PB, Borges LSR. Obtenção de dados: Andrade PB, Borges LSR. Análise e interpretação dos dados: Andrade PB, Borges LSR. Análise estatística: Andrade PB, Borges LSR. Redação do manuscrito: Andrade PB, Borges LSR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PB, Borges LSR.

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

- Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114(12):1959-75.
- Ministério da Saúde. Datasus. [internet]. Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito segundo capítulo CID-10. Dados preliminares de mortalidade 2011. [Acesso em 2016 nov 22]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al. Acute coronary syndrome behavior: results of a Brazilian registry. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(6):502-10.
- Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2015;386(9990):292-302.
- Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011;123(7):768-78.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-82.
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):199S-233S.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. Erratum in *BMJ*. 2002;324:141.
- Bianco M, Bernardi A, D'Ascenzo F, Cerrato E, Omedè P, Montefusco A, et al. Efficacy and safety of available protocols for aspirin hypersensitivity for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a survey and systematic review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(1):e002896.
- Steinhuyl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA*. 1999;281(19):806-10.
- Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(Suppl 2):15-9.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(12):1607-21.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33.
- Frelinger AL 3rd, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):872-9.
- Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning: " a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):321-41.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard versus high-dose clopidogrel based upon platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
- Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, Pena A, Chastre T, Caron C, et al; CLOVIS-2 Investigators. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(4):392-402.
- Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation*. 2010;122(4):394-403.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
- Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation*. 2013;128(8):823-33.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577-85.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54.
- Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):872-7.
- Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9.

30. Varenhorst C, Alström U, Braun OO, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100(22):1762-9.
31. Moussa SA, Bennet JS. Platelets in health and disease: platelet GP IIb/IIIa structure and function: recent advances in antiplatelet therapy. *Drugs Future*. 1996;21:1141-54.
32. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Lo MW, Yin KC, et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. *Am J Cardiol*. 2003;91(3):334-6.
33. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359(9302):189-198.
34. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):198-203.
35. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from GP IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2705-13.
36. Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, Margheri M, Gurbel PA, Kubica J, et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Platelets*. 2012;23(4):274-81.
37. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Ritzger H, Birkemeyer R, Lauer B, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9819):923-31.
38. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20. Erratum in: *JAMA*. 2003;289(8):987.
39. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999-1010.
40. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1016-27.
41. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):245-52.
42. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016;134(21):1603-12.
43. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, Bernlochner I, Hamm C, Jaitner J, et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy--design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(1):91-100.
44. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
45. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
46. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390-9.
47. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.
48. Povic TJ, Roe MT, Ohman EM, Steg PG, James S, Plotnikov A, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxabana vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J*. 2016;174:120-8.
49. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2113-24.
50. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective – 2016 update. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e004395.
51. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34.
53. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin k antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2016;135(4):323-33.

RELATO DE CASO

O Uso de Trombólise no TEP Dito como sendo de não Alto Risco, que Apresenta Cor Pulmonale Agudo

Use of Thrombolysis in PE Said to be of no High-Risk, which Presents Acute Cor Pulmonale

Nicolle Lopes Guenther,¹ Nágela Simão Vinhosa Nunes,² Valdênia Pereira de Souza,² Ronaldo Vegni e Souza²

Universidade Federal Fluminense,¹ Complexo Hospitalar de Niterói (CHN),² Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

O TEP é uma entidade por vezes de difícil reconhecimento por sua apresentação clínica variada, que vão desde sintomas frustrados até quadros graves que levam o paciente rapidamente ao choque e a óbito.¹ Trata-se da terceira doença cardiovascular mais frequente no mundo, de elevada mortalidade e morbidade, com uma incidência estimada em 100-200 a cada 100.000 habitantes, segundo as Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.²

Há uma diversidade de fatores de risco relacionados, dentre os quais grandes cirurgias ortopédicas, traumatismos, imobilização prolongada, neoplasia maligna, paralisia espástica e flácida, contracepção hormonal, insuficiência cardíaca congestiva, trombofilias, obesidade e gravidez.^{3,4} No entanto, o TEP pode ocorrer mesmo na ausência de fatores de risco conhecidos.²

Aproximadamente 10% de todos os pacientes com TEP morrem dentro de três meses após o diagnóstico, que se dá por insuficiência ventricular direita causada pela oclusão maciça da circulação pulmonar.² O *cor pulmonale* agudo no TEP é um importante determinante da severidade e do desfecho clínico precoce, sendo, portanto, o reconhecimento rápido de quadros clínicos graves, essencial.

O diagnóstico deve ser suscitado em pacientes com clínica sugestiva, na presença de fatores de risco.

Palavras-chave

Embolia Pulmonar, Tromboembolia, Disfunção Ventricular Direita, Hipertensão Pulmonar, Indicadores de Morbimortalidade.

Os sintomas mais comuns são inespecíficos, como dispneia, dor pleurítica e hemoptise.¹⁻³ Síncope não é um sintoma frequente, e pode ocorrer mesmo na ausência de instabilidade hemodinâmica, em que hipotensão breve e autolimitada pode ocorrer devido a reflexo vasovagal.^{5,6}

Os escores de probabilidade de Wells e de Geneva reúnem critérios clínicos para o diagnóstico de TEP,⁷ obtidos de forma simples e validados em três níveis (alta, intermediária e baixa probabilidade) ou dois níveis (TEP provável ou improvável), como demonstrado na Tabela 1.² A investigação prossegue com exames complementares para confirmação ou exclusão do diagnóstico. Para pacientes com TEP improvável, segue-se com a dosagem de D-dímero, produto de degradação da fibrina com alto valor preditivo negativo para diagnóstico de TEP. Um valor de D-dímero baixo nesse contexto pode praticamente descartar tal diagnóstico.^{2,3} O método de escolha para diagnóstico em pacientes com TEP provável ou D-dímero maior que 1.600 é a angiotomografia computadorizada de tórax, que permite a visualização de trombos na árvore pulmonar.⁸

Apesar da aplicabilidade dos escores de probabilidade, o diagnóstico considera exclusivamente parâmetros clínicos, deixando de fora uma ferramenta essencial para a avaliação da maioria das afecções cardíacas: o ECG. O TEP pode apresentar alterações eletrocardiográficas tais como inversão de ondas T nas derivações de V1 a V4, complexo QR em V1, padrão S1Q3T3 e bloqueio de ramo direito, que indicam sobrecarga de VD.^{1,2,9} Tais sinais apontam para um quadro mais grave associado a hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* agudo, nos casos suspeitos de TEP, confirmado com relativa facilidade pelo ecocardiograma transtorácico (ECOTT).^{2,3}

Correspondência: Nicolle Lopes Guenther

Av. Ari Parreiras, 174, apto. 101. CEP: 24230-322, Icaraí, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: nicolleguenther@id.uff.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170054

Artigo recebido em 24/07/2016; revisado em 23/01/2017; aceito em 20/03/2017.

Tabela 1 – Escores de Wells e Geneva revisado

Escore de Wells	Versão original	Versão simplificada
TEP ou TVP prévios	1,5	1
FC >100 bpm	1,5	1
Cirurgia ou imobilização no último mês	1,5	1
Hemoptise	1	1
Neoplasia maligna ativa	1	1
Sinais clínicos de TVP	3	1
Outro diagnóstico menos provável que TEP	3	1
Probabilidade clínica		
Escore em três níveis		
Baixa	0-1	NA
Intermediária	2-6	NA
Alta	≥ 7	NA
Escore em dois níveis		
TEP improvável	0-4	0-1
TEP provável	≥ 5	≥ 2

Escore de Geneva revisado	Versão original	Versão simplificada
TEP ou TVP prévios	3	1
FC 75-94 bpm	3	1
≥95 bpm	5	2
Cirurgia ou fratura no último mês	2	1
Hemoptise	2	1
Neoplasia maligna ativa	2	1
Dor em membros inferiores unilateral	3	1
Dor à palpação unilateral em MMII e edema unilateral	4	1
Idade ≥ 65 anos	1	1
Probabilidade clínica		
Escore em três níveis		
Baixa	0-3	0-1
Intermediária	4-10	2-4
Alta	≥ 11	≥ 5
Escore em dois níveis		
TEP improvável	0-5	0-2
TEP provável	≥ 6	≥ 3

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda; FC: frequência cardíaca; MMII: membros inferiores.

Descrevemos um caso clínico em que a despeito da probabilidade baixa pré-teste encontrada pelos escores de Wells e de Geneva, e risco de morte não alto pelos escores PESI e PESI simplificado, o ECG chamou atenção para a presença de hipertensão pulmonar, servindo como ferramenta útil não só para o diagnóstico, mas também para o prognóstico nesta doença com gravidade já muito bem estabelecida.

Relato do caso

Paciente feminina, 35 anos, negra, obesa, sedentária e hipertensa em uso regular de clonidina, losartana e anlodipina. Era técnica de enfermagem e vinha com queixa de palpitação que precedia cansaço e dispneia aos grandes esforços há três meses, piorando progressivamente no último mês, e que vinha inviabilizando o seu trabalho.

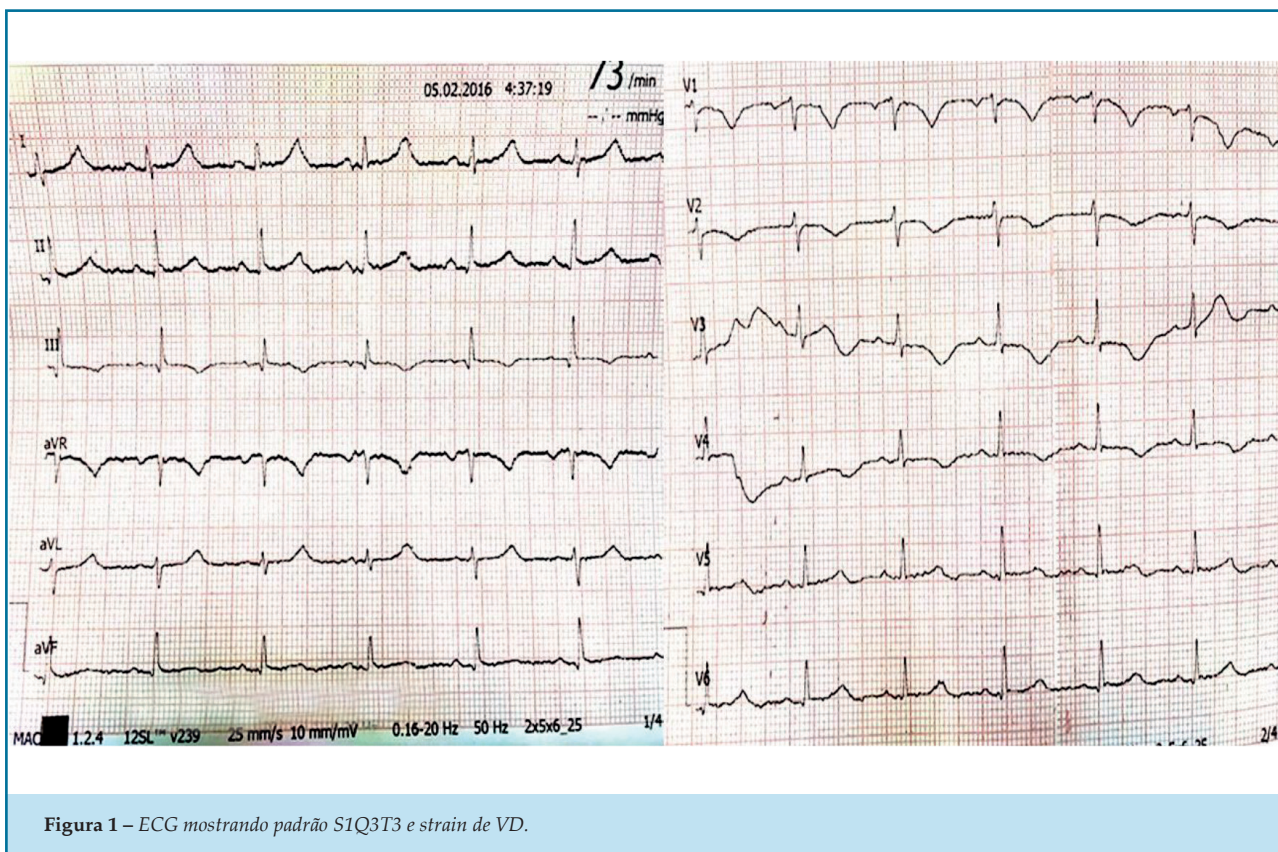
Dá entrada na emergência após episódio de síncope precedida por taquicardia e dispneia relacionada a médios esforços, sendo este o terceiro episódio semelhante nos últimos quatro dias. Apresentava histórico questionável de tromboflebite há um ano, aborto espontâneo há

10 anos no quarto mês gestacional e, atualmente, sem uso de método anticoncepcional.

À admissão, queixava-se de dispneia e cansaço aos mínimos esforços e apresentava-se com saturação de 90% em ar ambiente, pressão arterial (PA): 140x100 mmHg; frequência cardíaca (FC): 98 bpm e frequência respiratória (FR): 22 irpm. Ao exame físico, notava-se hematoma no supercílio esquerdo e na região parietal e occipital, devido a trauma cranioencefálico (TCE) nas duas primeiras síncopes. Não havia sinais de trombose venosa profunda.

Exames laboratoriais encontraram troponina de 0,035 (valor de referência: < 0,015) CK-massa de 5,3, D-dímero de 6.400 e BNP de 729. O ECG de admissão apresentava padrão S1Q3T3 e *strain* de ventrículo direito (VD), e ondas T negativas e simétricas nas derivações precordiais direitas, de V1 a V4 (Figura 1). O raio X de tórax era normal e as tomografias computadorizadas de crânio revelavam hematomas subgaleais em regiões parietal, occipital e frontal à esquerda.

Foram iniciados anticoagulação plena com enoxaparina 1 mg/kg 12/12h e suporte com O₂ por cateter nasal, além de reconciliação medicamentosa.



Devido à suspeita clínica, foram solicitados ECOTT, doppler venoso de membros inferiores (MMIIs) e angiotomografia de tórax. O ECO revelou aumento das cavidades direitas, com disfunção de VD, hipertensão pulmonar (pressão arterial pulmonar (PAP): 86 mmHg), retificação do septo interventricular e abaulamento em direção ao ventrículo esquerdo (VE), sem disfunção

sistólica de VE. O doppler venoso de MMIIs mostrou trombose de aspecto recente em veia poplítea esquerda e trombo fresco na veia ilíaca comum esquerda. Por fim, a angiotomografia de tórax revelou trombose bilateral nas artérias pulmonares (AP) com dilatação do tronco da AP (3,5 cm), confirmando o diagnóstico de TEP grave (Figura 2).



Figura 2 – AngioTC de tórax com trombose bilateral de artérias pulmonares.

Optou-se por trombólise química com rTPA 100 mg endovenoso por se tratar de paciente jovem com risco de sangramento maior desprezível e com tomografias computadorizadas (TC) de crânio mostrando apenas hematomas subgaleais, sem sangramento intracraniano ou em espaço subaracnóideo. Após a trombólise, houve aumento significativo dos hematomas subgaleais, com queixa de dor, porém sem sangramentos maiores. A trombólise foi concluída com sucesso, sendo realizada analgesia regular para controle da dor, bem como compressas de gelo sobre os hematomas.

No dia seguinte à trombólise, foi repetido ECOTT, que mostrou aumento das cavidades direitas com queda importante da PAP de 86 para 35 mmHg e com função sistólica do VD já normal. O cansaço e a falta de ar sumiram por completo após o 2º dia de internação. Repetidos ECOTT e doppler venoso de MMIIs no 5º dia de internação com melhora evolutiva da sobrecarga volumétrica do VD, mantendo função normal, não sendo mais detectados trombos nas veias profundas dos MMIIs. A TC de crânio também foi repetida no 6º dia de

internação, onde ainda persistiam, mas sem aumento, os hematomas subgaleais parietal, occipital e frontal esquerdos. Não havia sangramento em outros sítios.

A paciente obteve alta da Unidade Cardiointensiva (UCI) para o quarto no 4º dia de internação em uso de cumarínico e anticoagulação plena com enoxaparina, para permanência no hospital até que se atingisse o alvo da Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio* - INR) entre 2 e 3, obtendo alta hospitalar no 9º dia de internação hospitalar.

Discussão

O caso relatado acima se trata de uma mulher jovem com poucas comorbidades, vítima de TEP submaciço, já que se apresentava sem choque, mas com sinais, sintomas e exames complementares compatíveis com a presença de cor pulmonale agudo.^{2,3} Apesar de polêmico e passível de várias interpretações, o caso é, sem dúvida, rico em ensinamentos.

O primeiro ensinamento foi a necessidade da valorização do exame mais fácil e barato em cardiologia

e que pode dar informações preciosas sobre a repercussão cardíaca no TEP. A paciente não se apresentava em choque, mas seu ECG mostrava ondas T invertidas e com profundidade maior que 2 mm, padrão rS em D1, qR em D3 e onda T invertida em D3. Kurt et al.⁹ publicaram em 2001 um trabalho onde estudaram 61 pacientes com TEP, sendo analisados ECGs 48 horas anteriores a arteriografia pulmonar, onde 25 morreram por TEP, 26 tinham TEP e não morreram e os 34 restantes não tinham TEP. A partir das alterações dos ECGs dos pacientes confirmados como tendo TEP (taquicardia, bloqueio de ramo direito, completo ou incompleto, inversão de T em precordiais

direitas e padrão S1Q3T3), foi elaborado um escore de 21 pontos (Tabela 2), onde um score > 10 pontos é altamente sugestivo de TEP maciço com hipertensão pulmonar severa. A nossa paciente apresentava um ECG com escore = 14, o que nos levou a prosseguir com a investigação, apesar de ela ter escores de probabilidade de Wells e Geneva discordantes, com probabilidade de TEP intermediária (em 3 níveis) ou improvável (em 2 níveis). A lição aprendida aqui foi que o ECG não deve ser subvalorizado e que ele pode trazer informações contundentes, tanto para o diagnóstico, quanto para a estratificação do risco de morte.⁹

Tabela 2 – ECG escore

Taquicardia > 100 bpm		2
BRD incompleto		2
BRD completo		3
Inversão de onda T nas derivações de V1 a V4		4
Inversão de onda T em V1	< 1 mm	0
	1-2 mm	1
	> 2 mm	2
Inversão de onda T em V2	< 1 mm	1
	1-2 mm	2
	> 2 mm	3
Inversão de onda T em V3	< 1 mm	1
	1-2 mm	2
	> 2 mm	3
Onda S em DI		0
Onda Q em DIII		1
Inversão de T em DIII		1
S1Q3T3		2

BRD: bloqueio de ramo direito; ECG: eletrocardiograma.

A paciente em questão apresentava uma clínica de início mais arrastado, marcando o início dos sintomas há três meses, mas com piora importante no último mês e com três episódios de síncope nos últimos quatro dias, o que poderia ser quadro compatível com TEP crônica com novos episódios agudos nos últimos dias, que, a montante, levaram a paciente a se apresentar com um cor pulmonale agudo com PAP muito elevada, mas ainda sem choque circulatório. Outro dado curioso é a ausência da taquicardia que acompanha casos graves como o relatado acima, conjecturando-se que isso pode dever-se ao uso crônico de medicação de ação central alfa 2 agonista (Clonidina),

tendo, portanto, efeito redutor do fluxo adrenérgico, o que pode ter contribuído para a ausência de taquicardia no contexto de um *cor pulmonale* agudo. Logo, assumimos que a falta da taquicardia nesta paciente não era sinônimo de benignidade e seguimos adiante com o tratamento.

A base do tratamento para o TEP é a anticoagulação sistêmica que permite a dissolução do trombo pelo próprio sistema fibrinolítico do indivíduo. Para TEP com choque circulatório e hipotensão persistente, está bem estabelecido o uso de trombolíticos para acelerar esse processo e reduzir a mortalidade, mas na ausência de comprometimento hemodinâmico, o seu uso é

controverso. Aproximadamente 10% dos pacientes morrem em três meses após o diagnóstico, e o *cor pulmonale* agudo no TEP é um importante determinante da severidade e do desfecho clínico precoce dessa doença.¹⁻³

Segundo as Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia, o escore prognóstico mais bem validado é o PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*).² Analisando-o na Tabela 3, verificamos que a paciente apresentava um risco intermediário a alto de morte, com um PESI original = 105 ou PESI simplificado = 2, imagem ecocardiográfica e marcadores laboratoriais comprovando disfunção de VD.

Recentemente, foi publicado o estudo PEITHO (*Pulmonary Embolism Thrombolysis*),¹⁰ multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, que revelou que a trombólise rápida reduz o composto morte por qualquer causa e instabilidade hemodinâmica em sete dias nos pacientes com disfunção de VD e injúria miocárdica, sem choque circulatório, e isso se deve principalmente à diminuição do risco de descompensação hemodinâmica nesses pacientes.¹⁰ Portanto, tais pacientes, estratificados como risco intermediário, que antes receberiam apenas tratamento com anticoagulação,

também são candidatos a trombólise com benefício comprovado. Nesse estudo, houve risco aumentado de sangramentos maiores, mais evidente nos grupos acima de 75 anos, o que nos leva a pesar o risco/benefício dessa terapia na população jovem e sem muitas comorbidades.¹⁰ O nosso caso, uma paciente jovem com TEP de risco intermediário, disfunção de VD e injúria miocárdica, foi submetida a trombólise com sucesso e sem sangramentos maiores, apesar do TCE leve prévio à trombólise, o que julgamos não ser suficiente para contraindicar o trombolítico. As imagens posteriores do crânio e a evolução clínica posterior sem aumento importante dos hematomas subgaleais ou surgimento de novos hematomas intracranianos corroboram com o nosso pensamento inicial. No entanto, os resultados do estudo PEITHO apontam para risco de sangramento potencial, alertando para a importância da seleção correta dos pacientes, assim como para a necessidade da experiência da equipe médica e do apoio de uma instituição terciária preparada para o tratamento de possíveis complicações hemorrágicas.¹⁰

Tabela 3 – PESI escore

PESI escore	Versão original	Versão simplificada	
Idade	Idade em anos	1 (se > 80 anos)	
Sexo masculino	+ 10	-	
Câncer	+ 30	1	
Insuficiência cardíaca crônica	+ 10	1	
Doença pulmonar crônica	+ 20		
FC ≥ 110 bpm	+ 20	1	
PAS < 100 mmHg	+ 30	1	
FR > 30 irpm	+ 20	-	
Temperatura < 36°	+ 20	-	
Estado mental alterado	+ 60	-	
Saturação de O ₂ < 90%	+ 20	1	
Risco de mortalidade Precoce	Choque	PESI > 85 ou sPESI ≥ 1	ECO ou biomarcadores de disfunção de VD
Alto	Sim	Sim	Sim
Intermediário - Alto	-	Sim	Sim
Intermediário - Baixo	-	Sim	Apenas um ou nenhum
Baixo	-	-	-

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; FR: frequência respiratória

A trombólise não muda a mortalidade hospitalar nesses casos de risco intermediário, mas garante melhora clínica e diminui a chance de descompensação hemodinâmica e de evolução para *cor pulmonale* crônico, o que pode refletir na mortalidade tardia, às custas, no entanto, de maior risco de sangramento.¹⁰ Estudos futuros comparando doses diferentes de trombolíticos e métodos para trombólise local com menor risco de sangramento podem trazer grandes benefícios para tais pacientes, com menor risco de sangramento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Guenther NL, Nunes NSV. Obtenção de dados: Guenther NL, Nunes NSV, Souza RV. Análise e interpretação dos dados: Guenther NL, Nunes NSV, Souza VP.

Referências

1. Álvares F, Ignácio de Pádua A, Terra Filho J. Tromboembolismo pulmonar: diagnóstico e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto). 2003;36:214-40.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69.
3. Caramelli B, Gottschall CA, Blacher C, Casagrande EL, Lucio EA, Manente ER, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol. 2004;83(supl 11):1-9.
4. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):19-16.
5. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. JAMA. 1977;238(23):2509-11.
6. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, Pantaleo G, Guariglia A, Porro F. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. Vasc Med. 2003;8(4):257-61.
7. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 1998;129(12):997-1005.
8. Silva CI, Muller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism. J Bras Pneumol. 2004;30(5):474-9.
9. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. Chest. 2001;120(2):474-81.
10. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11.

Redação do manuscrito: Guenther NL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nunes NSV, Souza VP, Souza RV.

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.

Correlação de Risco entre Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Insuficiência Cardíaca na Atenção

Risk Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure in Primary Care

Adson Renato Leite, Erica de Abreu Macedo, Antonio José Lagoeiro Jorge, Maria Luiza Garcia Rosa

Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), uma doença crônica, progressiva, com alta mortalidade e morbidade, que tem sido associada às doenças cardiovasculares, entre elas, a insuficiência cardíaca.¹

As alterações fisiopatológicas relacionadas à SAOS e sua contribuição para o risco cardiovascular são consequências da maior atividade simpática, aumento do estresse oxidativo, alterações pró-inflamatórias e disfunção endotelial.²

Além da polissonografia, considerada como padrão ouro para diagnóstico de SAOS, há escalas que não diagnosticam o transtorno, mas indicam pessoas em risco, entre os quais está o Questionário de Berlim (QB). Os indivíduos classificados como de alto risco para a síndrome apresentaram uma frequência cinco vezes maior que os demais no Índice de Distúrbio Respiratório (IDR). O QB apresentou uma sensibilidade de 86% e especificidade de 77%, em relação ao encontrado pela polissonografia.³

O ecodopplercardiograma é um método que pode identificar de modo precoce alterações estruturais e funcionais cardíacas em pacientes com risco para desenvolver IC.⁴

A disfunção diastólica é comumente encontrada em pacientes com SAOS, sendo necessária avaliação rotineira nesses pacientes. Essa alteração se apresenta como preditor independente de risco, mesmo na ausência de variáveis de gravidade respiratória.⁵

Palavras-chave

Apneia do Sono Tipo Obstrutiva, Insuficiência Cardíaca, Polissonografia. Ecocardiografia.

A investigação da associação da presença do risco de SAOS com alterações cardíacas identificadas pelo ecodopplercardiograma em pacientes sem sintomas de IC (estágios A e B) pode ajudar na compreensão da relação entre as duas síndromes.

Metodologia

Estudo observacional, transversal, parte do Estudo DIGITALIS,⁶ envolvendo 633 indivíduos, cadastrados no Programa Médico de Família de Niterói, selecionados aleatoriamente, com idade entre 45 e 99 anos com dados obtidos de agosto de 2011 a dezembro de 2012. O Questionário de Berlim foi utilizado para classificar o alto risco para SAOS e alterações estruturais e funcionais cardíacas, através da avaliação ecocardiográfica transtorácica.

A seleção das unidades e dos indivíduos em cada unidade foi realizada através de sequência aleatória gerada por programa computacional, onde o peso de cada unidade foi proporcional ao número de indivíduos assistidos.

Todos os indivíduos selecionados no estudo foram submetidos a uma avaliação realizada em um único dia e que constou dos seguintes procedimentos: coleta de sangue, urina, consulta e exame clínico, preenchimento de questionário em que constava o Questionário de Berlim, avaliação nutricional, eletrocardiograma com 12 derivações (ECG) e ecocardiograma com Doppler tecidual (EDT).

Os critérios de inclusão no estudo foram: idade entre 45 anos e 99 anos, e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos indivíduos com insuficiência cardíaca clínica (através dos critérios clínicos maiores e menores – Tabela 1) e impedimento para realizar os procedimentos necessários para a avaliação.

Correspondência: Adson Renato Leite

Avenida Nossa Senhora de Copacabana, 1150, Apto 703. CEP 22070-012, Copacabana, Rio De Janeiro, RJ – Brasil.
E-mail: adson_cardio@hotmail.com

Tabela 1 – Critérios clínicos para diagnóstico de insuficiência cardíaca – Framingham modificado

Critérios maiores	Critérios menores
Dispneia paroxística noturna	Edema
Ortopneia	Tosse noturna
Distensão anormal da veia jugular	Dispneia aos esforços
Estertores pulmonares	Hepatomegalia
Cardiomegalia	Efusão pleural
Edema pulmonar	Taquicardia (> 120 bpm)
Refluxo hepatojugular	Perda de peso $\geq$ 4,5 kg em 5 dias

A insuficiência cardíaca é considerada presente se dois critérios maiores ou se um maior e dois menores estiverem presentes.

Dois equipamentos foram utilizados para realização dos exames de ecocardiograma e Doppler tecidual: o Cypress 20 Acuson (Siemens, Mountain View, EUA) e o AU-3 Partner (Esaote, Florença, Itália). Os exames foram realizados por dois ecocardiografistas experientes sem o conhecimento prévio dos resultados dos outros exames clínicos e laboratoriais. Foram obtidas três medidas repetidas de cada parâmetro e a média resultante foi utilizada no estudo. Os exames foram realizados segundo as recomendações para quantificação de câmaras da *American Society of Echocardiography* (ASE) e da *European Association of Echocardiography* (EAE).⁷

A função sistólica foi avaliada pela medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson e pelo estiramento do eixo longitudinal (S'). Os parâmetros de função diastólica foram obtidos pelo Doppler tecidual (EDT).

Diâmetro diastólico na mulher entre 3,9 e 5,3 cm e no homem 4,2-5,9 cm sendo indexado para 2,4-3,2 cm/cm² e 2,2-3,1 cm/cm² e diâmetro sistólico entre 2,1-4,0 cm, indexado para 1,4-2,1 cm/2.⁸

O volume do átrio esquerdo (VAE) foi obtido por método biplanar área-comprimento, na qual as áreas são obtidas nas posições apicais, excluindo-se o apêndice atrial esquerdo e a confluência das veias pulmonares; o comprimento perpendicular é medido entre o plano do anel da VM e a porção superior do AE; sendo o valor de referência do VAE para ambos os sexos 28 ml/m².⁹ No estudo foi considerado aumento do VAE-I a partir de 29 mL/m². Aumento do VAE-I não foi utilizado para caracterizar pacientes em estágio B de IC.

Todas as válvulas e seus padrões de fluxo foram inspecionados para a avaliação de doenças valvares.

Disfunção sistólica foi definida pela medida da FEVE pelo método de Simpson, sendo considerada alteradas medidas menores que 50%.

A disfunção diastólica foi definida pela presença de alterações do relaxamento ventricular avaliadas pela medida da onda E' septal menor que 8 cm/s e ou pela presença de aumento das pressões de enchimento do VE pela relação E/E' maior ou igual a 15 e pelo aumento do volume do átrio esquerdo indexado maior ou igual que 34 mL/m².¹⁰

A medida pelo EDT da velocidade do anel mitral no início da diástole na parede septal (onda E') reflete o relaxamento do ventrículo esquerdo e, em conjunto com a medida do fluxo transmitral no início da diástole (onda E), relação E/E', pode ser usado para prever as pressões de enchimento do VE. Usando as medidas obtidas em parede septal, uma relação E/E' < 8 é usualmente associada a pressões normais de enchimento ventricular, enquanto uma relação E/E' > 15 está associada a pressões de enchimento elevadas.¹⁰

Os graus de DD foram estabelecidos de acordo com os seguintes critérios:

Grau I de DD (leve) - presença de E' < 8 e/ou VAE-I $\geq$ 34 ml/m² com uma relação E/E' < 8.

Grau II de DD (moderada) - presença de E' < 8 e/ou VAE-I $\geq$ 34 ml/m² com uma relação E/E' $\geq$ 8 e < 15.

Grau III de DD (severa) - presença de uma relação E/E' $\geq$ 15.

As alterações estruturais cardíacas utilizadas neste estudo foram:

Aumento da massa e dilatação do VE (MVE-i).

A presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi definida pelo ecocardiograma pela presença de massa do VE indexada $> 95 \text{ g/m}^2$ em mulheres e $>115 \text{ g/m}^2$ em homens.

Dilatação do ventrículo esquerdo foi definida pela presença de VDF indexado $\geq 97 \text{ mL/m}^2$.

Foram considerados portadores de doença valvar os indivíduos que apresentavam lesões moderadas ou severas das válvulas cardíacas mitral, aórtica, pulmonar ou tricúspide.

Os dados referentes a alterações da parede do VE foram obtidos através das alterações relacionadas ao movimento da parede (hipocinesia, discinesia ou acinesia).

Definição da exposição de interesse: alto risco para SAOS. Questionário de Berlim (QB) e seu escore da escala.

O QB inclui 10 itens organizados em 3 categorias referentes à roncopatia e apneias presenciadas (5 itens), sonolência diurna (4 itens) com uma subquestão sobre sonolência ao volante (episódios de cochilo enquanto estiver dirigindo um veículo a motor) e hipertensão arterial (HTA)/obesidade (1 item). Informação sobre o sexo, idade, altura, peso, circunferência do pescoço e etnia é também solicitada (Tabela 2). A determinação de alto ou baixo risco para SAOS se baseia nas respostas em cada categoria de itens.

Na categoria 1, alto risco foi definido como sintomas persistentes ($> 3-4$ vezes/semana) em duas ou mais perguntas sobre seu ronco.

Na categoria 2, alto risco foi definido como persistente ($> 3-4$ vezes/semana) quando apresentou sonolência

Tabela 2 – Questionário de Berlim.¹²

CATEGORIA 1

1. Você ronca?

- () Sim
() Não
() Não sei

2. Seu ronco é:

- Pouco mais alto que sua respiração?
Bem mais alto que sua respiração?
Mais alto do que falando?
Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?

3. Com que frequência você ronca?

- Praticamente todos os dias
3-4 vezes por semana
1-2 vezes por semana
Nunca ou praticamente nunca

4. O seu ronco incomoda alguém?

- () Sim
() Não

5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- Praticamente todos os dias
3-4 vezes por semana
1-2 vezes por semana
Nunca ou praticamente nunca

CATEGORIA 2

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- Praticamente todos os dias
3-4 vezes por semana
1-2 vezes por semana
Nunca ou praticamente nunca

7. Quando você está acordado você se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?

- Praticamente todos os dias
3-4 vezes por semana
1-2 vezes por semana
Nunca ou praticamente nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- () Sim
() Não

CATEGORIA 3

9. Você tem pressão alta?

- () Sim
() Não
() Não sei
IMC=

Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva. Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5; Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8; Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC >30 . Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para SAOS.

excessiva diurna, sonolência durante condução de carro motorizado ou ambos.

Na categoria 3, definiu-se como alto risco para apneia do sono a presença de histórico de pressão alta ou índice de massa corporal superior a 30 kg/m².

Para ser considerada de alto risco para apneia do sono, uma paciente teve de pontuar em pelo menos duas categorias de sintomas. Aqueles que negaram ter sintomas persistentes ou que pontuaram para apenas uma categoria foram colocados no grupo de baixo risco para apneia do sono.

O item 9 (*Você tem pressão alta?*) é analisado separadamente, pois a resposta já prediz se existe o risco ou não.^{3,11}

Análise estatística

O programa SPSS (versão 21.0 SPSS Inc. Chicago, IL) será utilizado para as análises estatísticas. Todos os dados serão apresentados usando tabelas descritivas resumidas. Os dados serão apresentados como médias±desvio padrão para variáveis contínuas e como frequência para variáveis categóricas. Os desfechos analisados serão presença de remodelamento cardíaco, mensurado pela disfunção sistólica, disfunção diastólica, aumento de massa e espessura de parede do VE. Comparações entre grupos serão realizadas com o Pearson qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste T de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann Whitney para as demais. Na comparação de variáveis contínuas para mais de dois grupos, serão utilizados a ANOVA e o teste de Kruskal-Wallis. Somente as variáveis que tiverem significância estatística até o valor de 0,05 na análise univariada permanecerão no modelo múltiplo, estimado por regressão logística. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado como indicador de significância estatística.

Referências

1. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
2. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):333-52.
3. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
4. Carerj S, Carrubba S, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, Frlicher A, Linguori E, et al. The incremental prognostic value of echocardiography in asymptomatic stage A heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(10):1025-34.
5. Bodez D, Lang S, Meuleman A, Boyer-Chatenet L, Nguyen XL, Soulat-Dufour L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(10):480-90.
6. Jorge AJ, Rosa ML, Fernandes LC, Freire MD, Rodrigues RC, Correia DM, et al. Estudo da prevalência de insuficiência cardíaca em indivíduos cadastrados no Programa Médico de Família - Niterói. Estudo DIGITALIS: desenho e método. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):320-5.
7. Lang MR, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Guillebert TC, Marino PN, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*; 2006;7:79-108.

Conclusão

O estudo da associação de síndrome da apneia obstrutiva do sono e surgimento das anormalidades estruturais e funcionais cardíacas poderá contribuir para a discussão da adoção de mais um critério para selecionar indivíduos em risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica na atenção primária.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O estudo foi financiado pelos pesquisadores e pelo Programa de Fomento a Pesquisa (FOPESq/UFF), além de bolsas de iniciação científica concedidas pelo CNPq.

Os exames de laboratório foram doados pelos laboratórios Sérgio Franco e Laboratório Abbott (BNP).

Exames de ecocardiograma e eletrocardiograma foram realizados por pesquisadores do Estudo DIGITALIS.

Vinculação acadêmica

Este artigo faz parte da dissertação de mestrado de Adson Renato Leite pela Universidade Federal Fluminense.

Considerações éticas

Este estudo será conduzido de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e revistos em 2000 (Escócia 2000).

O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro e aprovado na reunião plenária de 11 de junho de 2010. CAAE: 0077.0.258.000-10.

-
8. Otto CM. Fundamentos de ecocardiografia clínica. 4ªed. Tradutor Laianza AC. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2010.p.61-62.
 9. Sousa AC. Volume atrial esquerdo como índice de função diastólica. . Arq Bras Cardiol. 2006;87(3):e27-33.
 10. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth AO, et al.Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(2):107-33.
 11. Netzer NC, Hoegel JJ, Loube D, Netzer CM, Hay B, Alvarez-Sala R, et al.Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. Sleep in Primary Care International Study Group. Chest. 2003;124(4):1406-14.
 12. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. Rev Port Pneumol. 2011;7(2):59-65.

NOTÍCIAS

Calendário

24º Congresso de Ergometria

21 a 23 de setembro

Goiânia (GO)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-derc/congresso2017/default.asp>

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/>

XIV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial/SBC

05 a 07 de outubro

Campos do Jordão (SP)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/congresso2017/>

XIV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatrics

06 a 07 de outubro

São Paulo (SP)

<http://departamentos.cardiol.br/decage/congresso2017/>

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

XXXIV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas da SOBRAC

29 de novembro a 02 de dezembro

Recife (PE)

<http://sobrac.org/cbac2017/>

Vol. 30, N° 6, Novembro e Dezembro 2017

Performance dos Testes Diagnósticos na Probabilidade Intermediária de Doença Coronariana: Uma Análise para Auxílio à Tomada de Decisão

Performance of Diagnostic Tests for Intermediate Probabilities of Coronary Heart Disease: A Decision Making Analysis

Clarissa Antunes Thiers, João Luis Barbosa, Bernardo Rangel Tura, Edilson Fernandes Arruda, Basilio de Bragança Pereira

Óleo de Cártamo (*Carthamus tinctorius*) Aumenta os Níveis de Colesterol Total e LDL-Colesterol em Modelo Experimental de Síndrome Metabólica

*Safflower Oil (*Carthamus tinctorius* L.) Intake Increases Total Cholesterol and LDL-cholesterol Levels in an Experimental Model of Metabolic Syndrome*

Lidiani Figueiredo Santana, Thaisa da Silva Dutra, Marcos Alexandre de Souza, Karine de Cássia Freitas, Silvia Aparecida Oesterreich, Cândida Aparecida Leite Kassuya, Fabíola Lacerda Pires Soares

Preditores da Indicação de Coronariografia Pós-Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Predictors for Indication to Catheterization after Myocardial Perfusion Gated Spect

Fernanda de Oliveira Mesquita, Larissa Andrade, Lívia Pitta, Andrea Rocha de Lorenzo, Ronaldo de Souza Leão Lima

Avaliação da Medida Central da Pressão e Rigidez Arterial em Participantes de Caminhada de Longa Distância

Assessment of Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Practicing Long-Distance Walking Race

Edison Nunes Pereira, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza, Mariana Cardoso Pinheiro, Ana Luiza Lima Sousa, Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim, Jeeziane Marcelino Rezende, Antonio Coca



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

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Conheça as Publicações Científicas da SBC!



NOVIDADE!

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



Acesse o novo Portal e confira o conteúdo na íntegra:
publicacoes.cardiol.br/portal

