



INTERNATIONAL JOURNAL OF Cardiovascular SCIENCES

Editorial

Novas Metas de Colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC

Artigos Originais

O NT-ProBNP da Admissão Versus da Alta como Preditor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

Óleo de Cártamo (*Carthamus tinctorius*) Aumenta os Níveis de Colesterol Total e LDL-Colesterol em Modelo Experimental de Síndrome Metabólica

Um Protocolo mais Simples de Eletroestimulação Neuromuscular Periférica Melhora a Capacidade Funcional de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

Pacientes Cirróticos com Escore Child-Pugh C Apresentam Intervalos QT mais Longos

Preditores da Indicação de Coronariografia Pós-Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Avaliação da Medida Central da Pressão e Rigidez Arterial em Participantes de Caminhada de Longa Distância

Uso do Escore HAS-BLED em um Ambulatório de Anticoagulação de um Hospital Terciário

Artigos de Revisão

Performance dos Testes Diagnósticos na Probabilidade Intermediária de Doença Coronariana: Uma Análise para Auxílio à Tomada de Decisão

Uso do ^{123}I -mIBG Cardíaco na Rotina Clínica: A Necessidade de Padronizar!

Ponto de Vista

Dança, Insuficiência Cardíaca e Função Erétil: Perspectiva de Melhor Manejo Clínico?

Relatos de Caso

Taquicardiomiopatia e Oxigenação Extracorpórea por Membrana: a Propósito de um Caso

Hipercolesterolemia Familiar: a Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoces



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

- Novas Metas de Colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC** 466
New Cholesterol Targets of SBC Guidelines on Dyslipidemia
 Maria Eliane Campos Magalhães

• Artigos Originais

- O NT-ProBNP da Admissão Versus da Alta como Preditor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada** 469
NT-ProBNP at Admission Versus NT-ProBNP at Discharge as a Prognostic Predictor in Acute Decompensated Heart Failure
 Janine Magalhães, Fábio Soares, Márcia Noya, Gabriel Neimann, Lucas Andrade, Luiz Correia
- Óleo de Cártamo (*Carthamus tinctorius*) Aumenta os Níveis de Colesterol Total e LDL-Colesterol em Modelo Experimental de Síndrome Metabólica**..... 476
*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, Sílvia Aparecida Oesterreich, Cândida Aparecida Leite Kassuya, Fabíola Lacerda Pires Soares
- Um Protocolo mais Simples de Eletroestimulação Neuromuscular Periférica Melhora a Capacidade Funcional de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave** 484
A Simpler and Shorter Neuromuscular Electrical Stimulation Protocol Improves Functional Status and Modulates Inflammatory Profile in Patients with End-Stage Congestive Heart Failure
 Maria Carolina Basso Sacilotto, Carlos Fernando Ramos Lavagnoli, Lindemberg Mota Silveira-Filho, Karlos Alexandre de Souza Vilarinho, Elaine Soraya Barbosa de Oliveira, Daniela Diógenes de Carvalho, Pedro Paulo Martins de Oliveira, Otávio Rizzi Coelho-Filho, Orlando Petrucci Junior
- Pacientes Cirróticos com Escore Child-Pugh C Apresentam Intervalos QT mais Longos**..... 496
Cirrhotic Patients with Child-Pugh C Have Longer QT Intervals
 Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi, Matheus de Castro Abi-Ramia Chimelli, Raíssa Pereira Cysne, Thais Guaraná, Cláudio Tinoco Mesquita, Luís Otávio Mocarzel
- Preditores da Indicação de Coronariografia Pós-Cintilografia Miocárdica de Perfusão**..... 504
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** 510
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
- Uso do Escore HAS-BLED em um Ambulatório de Anticoagulação de um Hospital Terciário** 517
Use of HAS-BLED Score in an Anticoagulation Outpatient Clinic of a Tertiary Hospital
 Rafael Coimbra Ferreira Beltrame, Franciele Taís Bandeira Giasson, André Luís Ferreira Azeredo da Silva, Bruna Sessim Gomes, Luís Carlos Amon, Marina Bergamini Blaya, Rafael Selbach Scheffel, Fernando Pivatto Júnior

- **Artigos de Revisão**

- Performance dos Testes Diagnósticos na Probabilidade Intermediária de Doença Coronariana: Uma Análise para Auxílio à Tomada de Decisão** 526
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
- Uso do ¹²³I-mIBG Cardíaco na Rotina Clínica: A Necessidade de Padronizar!** 533
The use of Cardiac ¹²³I-mIBG Scintigraphy in Clinical Practice: The Necessity to Standardize!
 Euclides Timóteo da Rocha, Wilson Eduardo Furlan Matos Alves, Derk O. Verschure e Hein J Verberne

- **Ponto de Vista**

- Dança, Insuficiência Cardíaca e Função Erétil: Perspectiva de Melhor Manejo Clínico?** 542
Dance, Heart Failure and Erectile Function: Perspective of Better Clinical Management?
 Tales de Carvalho, Ana Inês Gonzáles, Daiane Pereira Lima, Adair Roberto Soares dos Santos

- **Relatos de Caso**

- Taquicardiomiopatia e Oxigenação Extracorpórea por Membrana: a Propósito de um Caso** 545
Tachycardiomyopathy and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report
 Joana Malheiro, João Almeida, Daniel Caeiro, Adelaide Dias, Marlene Fonseca, Vasco Gama
- Hipercolesterolemia Familiar: a Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoces** 550
Familial Hypercholesterolemia: the Importance of Early Diagnosis and Management
 Ana Flavia Cassini Cunha e Iliana Ribeiro

- **Notícias** 554

- **Veja na Próxima Edição** 555

Editor da Revista

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

Editores Associados

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

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

CONSELHO EDITORIAL

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

DIRETORIA - BIÊNIO 2016/2017

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gauí

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodéo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimmerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe Pinho Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

COORDENADORIAS ADJUNTAS

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

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

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

PRESIDENTES DAS SOC. ESTADUAIS E REGIONAIS

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sérgio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli

Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

DEPARTAMENTOS E GRUPOS DE ESTUDO

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco

Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GEECABE – José Antônio Marin Neto

GEECG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Volume 30, Nº 6, Novembro/Dezembro 2017

Indexação: Index Medicus Latino-Americano – LILACS

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comerciaisp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Gerência Científica - Núcleo de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Alodê Produções Artísticas & Eventos

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

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

ÓRGÃO OFICIAL DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC
PUBLICAÇÃO BIMESTRAL / PUBLISHED BIMONTHLY
INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SCIENCES
(INT J CARDIOVASC SCI)



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



INTERNATIONAL JOURNAL OF

**Cardiovascular
SCIENCES**

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

é editado bimestralmente pela SBC:

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

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

Tel.: (21) 3478-2700

e-mail: revistaijcs@cardiol.br

<www.onlineijcs.org>

EDITORIAL

Novas Metas de Colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC

New Cholesterol Targets of SBC Guidelines on Dyslipidemia

Maria Eliane Campos Magalhães

Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Evidências de ensaios clínicos e metanálises têm demonstrado que o tratamento mais eficaz no alcance de reduções mais agressivas do colesterol LDL (colesterol da lipoproteína de baixa densidade, da sigla derivada do inglês *low density lipoprotein-cholesterol*, LDL-C), se associa a inequívocos benefícios na redução de eventos por doença aterosclerótica cardiovascular (DACV).¹ Mais recentemente, estudos clínicos com a adição da ezetimibe e de uma nova classe de fármacos, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (iPCSK9), às estatinas conseguiram reduzir o LDL-C para valores não alcançados previamente com a terapia disponível até então.²⁻⁴

Nesse contexto, os resultados do estudo IMPROVE-IT - *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*,² com a associação da ezetimibe à estatina comparada com estatina em monoterapia, obteve um controle lipídico estrito (LDL-C de 53,7 X 69,5 mg/dl, respectivamente) em indivíduos com síndrome coronariana aguda, ou seja, de alto risco cardiovascular. Nesse estudo, pacientes que alcançaram valores de LDL-C abaixo de 50 mg/dl tiveram risco significativamente menor de eventos CV maiores, quando comparados com os que tiveram LDL-C acima deste valor, sendo a categoria de risco proporcionalmente menor, quanto menor fosse o nível do LDL-C alcançado.² Embora em níveis modestos, houve redução incremental de risco de eventos cardiovasculares, exceto mortalidade.

Ensaio clínicos mais recentes, também em indivíduos de alto risco cardiovascular, e na prevenção secundária da doença aterosclerótica com os iPCSK9, notadamente com o evolocumab (Estudo Fourier - *Further Cardiovascular*

Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)³ e com o bococizumab (Estudos Spire 1 e Spire 2 - *Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events*),⁴ também reduziram eventos cardiovasculares maiores (exceto mortalidade geral e cardiovascular) em regime de combinação com estatinas em doses máximas. No estudo Fourier,³ o alcance de valores medianos de LDL-C de 30 mg/dl (com redução do LDL-C de 59% do basal em 48 semanas) reduziu em 15% o risco do desfecho primário composto (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável e revascularização coronariana). Entretanto, apenas o estudo Spire 2 mostrou benefício significativo associado ao uso do bococizumab.⁴ Vale destacar que a redução do LDL-C, na análise conjunta do Spire 1 e 2, foi de 56% na 14ª semana do estudo. Estes achados estão alinhados com os observados com o evolocumab, no estudo *Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound* (GLAGOV),⁵ que avaliou o volume da placa aterosclerótica e mostrou que os benefícios cardiovasculares persistiam, mesmo quando os níveis de LDL-C eram reduzidos a 20-25 mg/Dl. O estudo mostrou uma redução média de 1% no volume do ateroma, após 18 meses de tratamento, e cerca de dois terços dos pacientes mostraram regressão da placa.⁵

Por sua vez, estudos de randomização Mendeliana, envolvendo mais de 300.000 indivíduos portadores de mais de 50 variantes genéticas, já tinham demonstrado de forma consistente que menores valores de LDL-C, ao longo da vida, se associavam com menor risco de desenvolvimento de DACV, tornando clara não apenas a associação causal entre o LDL-C e a DACV, mas mostrando que essa associação era contínua, dose-dependente, e log linear entre a magnitude de redução do LDL-C e o risco do desenvolvimento de DACV.⁶

Palavras-chave

Aterosclerose, Colesterol / normas, Dislipidemias, Fatores de Risco, Padrões de Referência.

Correspondência: Maria Eliane Campos Magalhães

Av. N. Sra de Copacabana, 769/603. CEP: 22050-002, Copacabana, Rio de Janeiro – Brasil
E-mail: elianecm@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170090

Em função dessas evidências, o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA) publicou, em 2017, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose,⁷ em consonância com as principais Diretrizes internacionais sobre o assunto,⁸ e criou a categoria de “muito alto risco cardiovascular” para os indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa em território coronariano, cerebrovascular ou vascular periférico. Para estes indivíduos, as metas do LDL-C foram reduzidas para < 50 mg/dl (ou uma redução percentual > 50% do valor basal) e para o colesterol não-HDL (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) < 80 mg/dl, mantendo a recomendação de se alcançar a meta de LDL-C como meta primária e a do não HDL-C como meta secundária.⁷

A Tabela 1 mostra os critérios para interpretação dos resultados das variáveis lipídicas. Os valores do CT, HDL-C e triglicérides permanecem sendo interpretados como valores de referência, sendo que apenas os triglicérides sofrem influência do estado metabólico pré-coleta (jejum e sem jejum), enquanto o LDL-c e o colesterol não HDL devem ser interpretados pela categoria de risco do indivíduo, estimado pelo Escore

de Risco Global (ERG).⁶ A Atualização da Diretriz disponibilizou um aplicativo para estimativa do ERG no site da SBC-DA (Calculadora ER 2017).⁶

Diante do exposto, a recomendação da redução agressiva e, como consequência, das novas metas de LDL-C da Atualização da Diretriz de Dislipidemias da SBC-DA, em pacientes de alto risco cardiovascular, se baseia no seguinte racional:

- O LDL-C desempenha papel crucial na patogênese e perpetuação da DACV;
- Níveis elevados de LDL-C estão implicados com aumento do risco de eventos por DACV, e a redução do LDL-C está associada com a redução desses eventos de maneira contínua e incremental. Portanto, quanto maior o risco cardiovascular, menor deverá ser o valor do LDL-C;
- Estudos de randomização Mendeliana mostraram que indivíduos expostos a níveis baixos de LDL-c durante a vida têm muito menor risco de desenvolver DACV;
- Ensaios clínicos randomizados com drogas hipolipemiantes, notadamente estatinas, ezetimibe e iPCSK9, mostraram redução de eventos por DACV.

Tabela 1 – Valores de referência e de alvo terapêutico de acordo com o risco cardiovascular estimado para adultos com mais de 20 anos

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total †	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175 ‡	Desejável
Categoria de risco			
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito Alto
	< 160	< 160	Baixo
Não HDL-c	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito Alto

* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar; ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

Referências

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39. doi: 10.1056/NEJMoa1701488.
5. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
6. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. A Mendelian randomization analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
7. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra APM, Bianco HT, Afíune Neto A et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.

ARTIGO ORIGINAL

O NT-ProBNP da Admissão Versus da Alta como Preditor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

NT-ProBNP at Admission Versus NT-ProBNP at Discharge as a Prognostic Predictor in Acute Decompensated Heart Failure

Janine Magalhães, Fábio Soares, Márcia Noya, Gabriel Neimann, Lucas Andrade, Luis Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes internados por insuficiência cardíaca (IC) descompensada recebem intensa terapia diurética e vasodilatadora nos primeiros dias, conduta normalmente bem-sucedida na compensação do quadro, permitindo alta hospitalar. No entanto, é comum a recorrência de agravamento nas primeiras semanas após a alta.

Objetivo: Avaliar se o principal preditor de recorrência de desfechos em pacientes com IC é o grau de descompensação na admissão ou o estado volêmico obtido após controle clínico.

Métodos: coorte prospectiva de pacientes admitidos entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, com diagnóstico de IC agudamente descompensada, acompanhados até 60 dias após a alta hospitalar. O critério de inclusão foi aumento da dosagem plasmática do NT-proBNP (> 450 pg/mL para pacientes abaixo de 50 anos ou NT-proBNP > 900 pg/mL para pacientes acima de 50 anos). O desfecho primário foi a combinação de óbito cardiovascular após compensação e reinternação por IC descompensada em 60 dias.

Resultados: Foram estudados 90 pacientes, com mediana do NT-proBNP da admissão 3947 pg/mL (IIQ = 2370 pg/mL a 7000 pg/mL), mediana da variação absoluta do NT-proBNP de -1533 pg/mL (IIQ = -3569 pg/mL a 747 pg/mL), e mediana do NT-proBNP da alta de 1946 pg/mL (IIQ = 1000 pg/mL a 3781 pg/mL). A incidência do desfecho combinado foi de 30%, sendo 12,2% de óbitos e 20% de readmissão. A curva ROC do NT-proBNP da admissão e eventos cardiovasculares em 60 dias apresentou uma área sob a curva de 0,49 ($p = 0,89$; IC 95% = 0,36 – 0,62). A variação absoluta do NT-proBNP apresentou área sob a curva de 0,65 ($p = 0,04$; IC 95% = 0,51 – 0,79) para eventos em 60 dias, e o NT-proBNP da alta apresentou área sob a curva de 0,69 ($p = 0,03$; IC 95% = 0,58 – 0,80). Em análise multivariada, NT-proBNP que precedeu a alta foi preditor do desfecho primário, independente do valor mensurado na admissão e de outros fatores de risco.

Conclusão: Diferente do grau de descompensação que motivou a internação, o estado volêmico obtido após compensação da IC se associa a eventos recorrentes. Este achado sugere que, independentemente da gravidade inicial, é a resposta ao tratamento durante o internamento que determina a vulnerabilidade do paciente para nova descompensação. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)469-475)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / terapia, Insuficiência Cardíaca / mortalidade, Disfunção Ventricular, Peptídeos Natriuréticos, Hospitalização.

Abstract

Background: Patients admitted for decompensated heart failure (HF) receive intensive diuretic and vasodilator therapy in the first days. Normally, this is a successful approach that leads to HF compensation and hospital discharge. However, recurrences within the first week of discharge are common.

Objective: to evaluate whether the main predictor of recurrent outcomes in patients with HF is the severity of decompensation at admission or patient's blood volume after clinical management.

Methods: Prospective, cohort study of patients admitted between January 2013 and October 2014, with diagnosis of acute decompensated HF, who were followed-up for 60 days after discharge. Inclusion criterion was increased plasma NT-proBNP (> 450 pg/mL for patients younger than 50 years or > 900 pg/mL for patients older than 50 years). Primary outcome was the combination of cardiovascular death with rehospitalization for decompensated HF in 60 days.

Results: Ninety patients were studied, with median NT-proBNP at admission of 3,947pg/mL (IQR: 2,370 – 7,000 pg/mL), and median NT-proBNP at discharge of 1,946pg/mL (IQR: 1,000 – 3,781 pg/mL). The incidence of combined outcome was 30% (12.2% of deaths and 20% of rehospitalization). The area under the ROC curve for NT-proBNP at admission and 60-day cardiovascular events was 0.49 ($p = 0.89$; 95% CI = 0.36 – 0.62). The area under the curve of NT-proBNP absolute variation for 60 day-events was 0.65 ($p = 0.04$; 95%CI = 0.51 – 0.79), and the area under the curve for NT-BNP at discharge was 0.69 ($p = 0.03$; 95%CI = 0.58 – 0.80). In the multivariate analysis, pre-discharge NT-proBNP was a predictor of the primary outcome, independently of the NT-proBNP at admission and other risk factors.

Conclusion: Different from the severity of decompensation at hospitalization, blood volume after compensation of HF is associated with recurrent event. This finding suggests that, regardless of initial severity, therapy response during hospitalization is determinant of the risk of recurrent decompensation. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)469-475)

Keywords: Heart Failure / therapy; Heart Failure / mortality; Ventricular Dysfunction; Natriuretic Peptide; Hospitalization.

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

Correspondência: Luis C. L. Correia, MD, PhD

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP: 40.150-080, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@terra.com.br

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) agudamente descompensada representa o principal motivo de internação em indivíduos com mais de 65 anos.¹ A introdução de diurético venoso e vasodilatadores durante o internamento normalmente promove rápida compensação do quadro congestivo. No entanto, a taxa de reinternação é elevada. Dessa forma, torna-se importante identificar mecanismos de recorrência de sintomas após a alta hospitalar, definindo se o maior determinante é a gravidade da descompensação inicial ou a capacidade do paciente em responder à terapêutica instituída.

A concentração plasmática do NT-proBNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide) traduz o grau de descompensação volêmica nos pacientes com IC agudamente descompensada, apresentando correlação positiva com pressão capilar pulmonar.²⁻⁴ Além disso, a evidente redução dos valores de NT-proBNP reflete sensivelmente a resposta volêmica do paciente à terapia diurética.⁵⁻⁷

Com o objetivo de avaliar o papel prognóstico da volemia no momento da descompensação na admissão e na alta hospitalar após a compensação clínica, medimos o nível plasmático do NT-proBNP em 90 pacientes consecutivamente internados em unidade cardiológica intensiva.

Método

Seleção da Amostra

Pacientes admitidos consecutivamente em unidade especializada em cardiologia de um hospital terciário, com diagnóstico de IC agudamente descompensada, entre janeiro de 2013 e outubro de 2014, foram incluídos no Registro de Insuficiência Cardíaca. Os critérios de inclusão nesse registro são o aumento da dosagem plasmática do NT-proBNP (> 450 pg/ml para pacientes abaixo de 50 anos ou > 900 pg/ml para pacientes acima de 50 anos) e a presença de pelo menos uma das seguintes características: 1) dispneia em repouso ou nos últimos 15 dias; 2) sinais de baixo débito cardíaco (hipotensão – pressão arterial sistêmica < 90 mmHg; oligúria – diurese $< 0,5$ ml/Kg/h; ou rebaixamento do nível de consciência); 3) sinais de IC direita (hepatomegalia, edema de membros inferiores ou estase de jugular). Critérios de exclusão foram assim estabelecidos: pacientes menores de 18 anos, mulheres grávidas ou pacientes que não concordassem em participar do estudo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

e Pesquisa da Instituição, e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dosagem plasmática de NT-proBNP

A dosagem do NT-proBNP foi realizada em amostra de sangue colhida imediatamente após a chegada do paciente à emergência, para obter o menor tempo possível entre o início dos sintomas e a coleta do material. Uma nova dosagem do NT-proBNP foi realizada quando o médico julgou o paciente clinicamente estável e com condições clínicas para receber alta hospitalar. A dosagem foi feita no soro pela técnica ELFA (*Enzyme-Linked Fluorescent Assay*).

Desfechos cardiovasculares

O desfecho primário foi definido pela combinação de óbito cardiovascular e/ou re-hospitalização por IC descompensada em 60 dias. Os pacientes foram acompanhados durante toda a fase hospitalar e, após a alta, foi feito contato por telefone aos 60 dias para detecção dos desfechos combinados. O óbito cardiovascular foi definido como morte súbita ou por descompensação da IC.

Análise Estatística

Os valores do NT-proBNP foram descritos em mediana e intervalo interquartil (IIQ) e comparados entre os dois grupos com o teste não paramétrico de Mann-Whitney, pois apresentaram uma distribuição não normal. A avaliação do desempenho do NT-proBNP como fator prognóstico para desfechos cardiovasculares em 60 dias foi feita pela análise da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Também foram analisados os valores de NT-proBNP da admissão, da alta, e a sua variação absoluta (diferença entre NT-proBNP na admissão e NT-proBNP na alta hospitalar).

O NT-proBNP foi ajustado para variáveis clínicas conhecidas para morte e re-hospitalização por IC agudamente descompensada por regressão logística, realizando-se primeiro uma análise exploratória das variáveis preditoras e, posteriormente, inserindo-as no modelo pelo método *backward*. As curvas de sobrevivência de Kaplan Meier foram construídas para grupos com valores do NT-proBNP acima e abaixo da mediana, e comparadas pelo teste de Log-rank. O valor de P considerado estatisticamente significativo foi de 0,05. Também foi realizado teste de correlação de Spearman (análise não paramétrica) entre o NT-proBNP da admissão e a variação absoluta do NT-proBNP. Foi utilizado o *software* SPSS para análise dos dados (versão 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

Cálculo do Tamanho Amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico às análises preestabelecidas. O cálculo do tamanho amostral foi utilizado para encontrar uma curva ROC com significância estatística, estimando uma área sob a curva de 0,75 e taxa de eventos de 25%. Realizado um estudo piloto com os primeiros 30 pacientes, encontramos uma taxa de eventos de 30%.

Resultados

Características da Amostra

Foram estudados 90 pacientes, sendo 55% do sexo masculino, com diagnóstico de IC agudamente descompensada e idade de 69 ± 16 anos; 92% apresentaram dispneia como sintoma da descompensação, e 95% foram internados com classe funcional III/IV da *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA). O tempo médio de internação foi de 5 dias. A cardiopatia isquêmica foi encontrada em 50% dos pacientes, e 49% da amostra apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo de 40%. Foram identificadas como causas da descompensação a inadequada aderência ao tratamento, encontrada em 41% dos pacientes, e infecção, registrada em 21% dos pacientes. A mediana do NT-proBNP na admissão foi 3947 pg/mL (IIQ: 2370 – 7000 pg/mL). A mediana da variação absoluta entra a admissão e o quadro compensado foi -1533 pg/mL (IIQ = -3569 – 747 pg/mL), enquanto ao NT-pro-BNP da alta foi de 1946 pg/mL (IIQ = 1000 – 3781 pg/mL).

Durante a hospitalização, todos os pacientes fizeram uso de diurético venoso, 46% usaram algum inibidor da enzima conversora da angiotensina I, 36% utilizaram antagonistas dos receptores da angiotensina, 71% fizeram uso de betabloqueadores, em 48% foi aplicada nitroglicerina venosa e 9% necessitaram de dobutamina. As demais características clínicas estão descritas na Tabela 1.

O seguimento dos primeiros 60 dias da admissão demonstrou a incidência de eventos cardiovasculares combinados de 30% ($n = 30$), sendo 12,2% ($n = 11$) de óbitos na primeira internação (índice de internação) e 20% ($n = 18$) de readmissões por recorrência da IC.

Associação de NT-proBNP e desfechos cardiovasculares

A mediana do NT-proBNP plasmático na admissão foi semelhante entre os pacientes que evoluíram livre de

eventos em 60 dias (3341 pg/mL; IIQ = 2338 – 7464 pg/mL) e aqueles que apresentaram desfechos (4000 pg/mL; IIQ = 2376 – 6927 pg/mL; $p = 0,81$). Da mesma forma, a área sob a curva ROC do NT-proBNP na predição de eventos foi de 0,49 (IC 95% = 0,36 – 0,62; $p = 0,89$), rejeitando seu valor preditivo (Figura 1 A). A sobrevida livre de eventos cardiovasculares foi similar entre os grupos de pacientes com NT-proBNP acima e abaixo da mediana (67% vs 63%; $p = 0,89$; HR = 1,07; IC 95% = 0,47 – 2,41; $p = 0,86$).

Quanto à variação do NT-proBNP, houve maior redução absoluta no grupo livre de eventos cardiovasculares (-2300 pg/mL; IIQ = -4024 a -508 pg/mL) comparado ao grupo com desfechos após a alta (-1040 pg/mL; IIQ = -2500 a -832 pg/mL; $p = 0,018$). O desempenho da variação absoluta do NT-proBNP, de acordo com a área abaixo da curva, foi de 0,65 (IC 95% = 0,53 – 0,77; $p = 0,04$) (Figura 1B). A sobrevida livre de eventos foi estatisticamente diferente entre os pacientes, com a variação absoluta do NT-proBNP acima e abaixo da mediana (52% vs 80%; $p = 0,07$; HR = 0,35; IC 95% = 0,16 – 0,78; $p = 0,01$).

Quanto ao NT-proBNP medido após o estado de compensação, a concentração foi maior em pacientes que evoluíram com necessidade de novo internamento (2300 pg/mL; IIQ = 1400 – 4007 pg/mL), comparado aos pacientes livres de eventos (1489 pg/mL; IIQ = 800 – 2900 pg/mL; $p = 0,003$). O desempenho deste NT-proBNP de acordo com a área abaixo da curva foi de 0,69 (IC 95% = 0,58 – 0,81; $p = 0,03$) (Figura 1C). A sobrevida livre de eventos foi estatisticamente diferente entre os pacientes dos grupos com NT-proBNP da alta acima e abaixo da mediana (53% vs 78%; $p = 0,01$; HR = 0,097; IC 95% = 0,013 – 0,71; $p = 0,02$) (Figura 1D).

Houve forte correlação entre o valor do NT-proBNP na admissão e a sua variação absoluta durante a internação ($r = -0,86$; $p = 0,001$), sugerindo que esses valores influenciam a conduta médica quanto à negatificação do balanço hídrico (Figura 2).

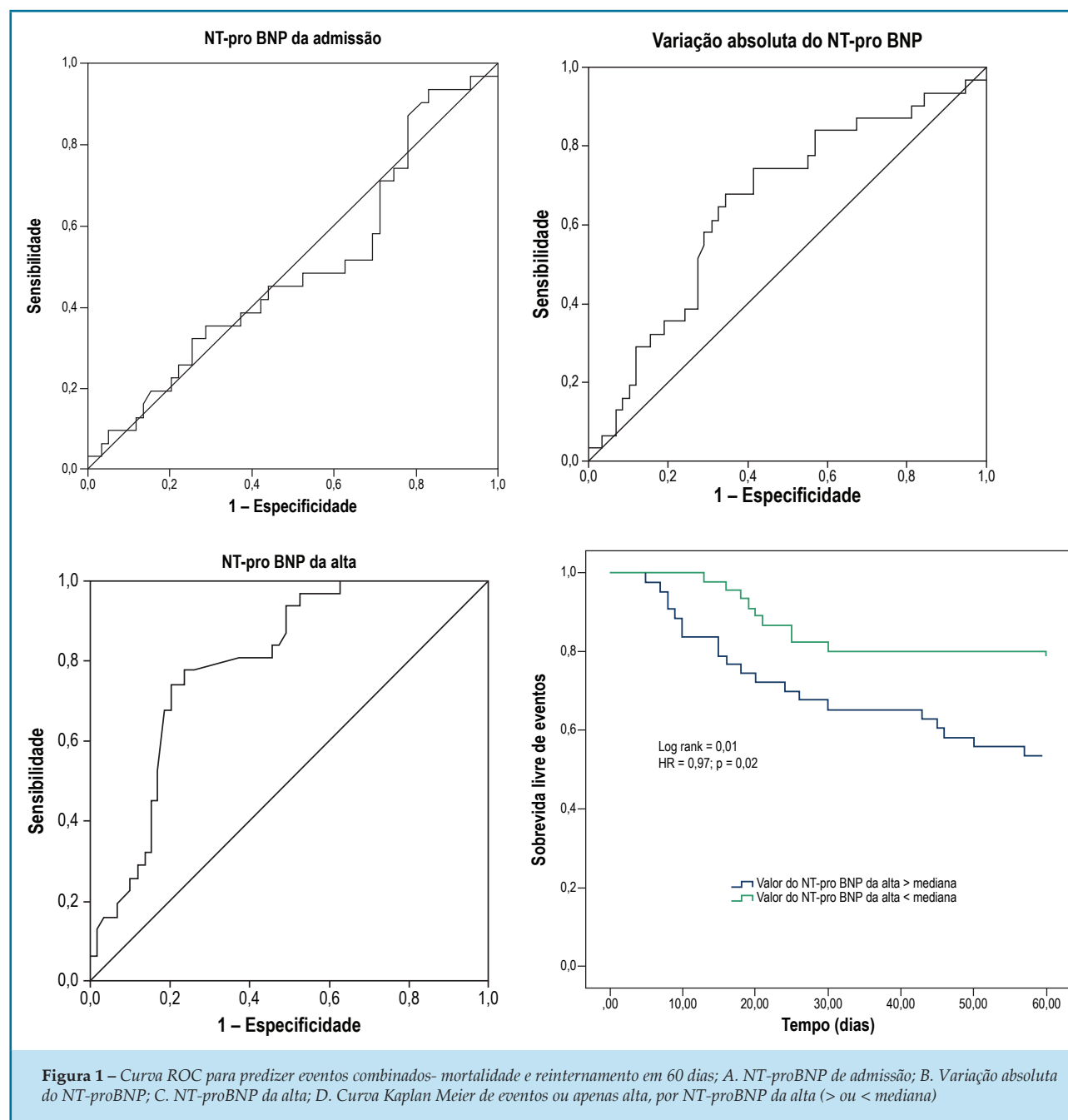
Análise multivariada

Em análise de regressão logística na qual foram inseridos simultaneamente o valor NT-proBNP da alta (OR = 1,003; IC 95% = 1,0007 – 1,001; $p = 0,009$) e a variação absoluta do NT-proBNP (OR = 1,001; IC 95% = 0,999 – 1,002; $p = 0,17$), o primeiro permaneceu preditor, independentemente de desfechos, enquanto o segundo perdeu significância, indicando que o mais forte determinante é a volemia que precede a alta.

Tabela 1 – Características gerais da amostra estudada

Variáveis (n = 90)	
Dados Clínicos	
Idade (anos) (média e DP)	69 ± 16
Sexo masculino	50 (55%)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)(média e DP)	150 ± 35
Frequência Cardíaca (bpm) (média e DP)	92 ± 30
Creatinina (mg/dl)(média e DP)	1,2 ± 0,6
Ureia (mg/dl)(média e DP)	60 ± 30
Escore prognóstico	
ADHERE (mediana e IIQ)	- 3 (IQ = - 3,6 a - 2,2)
OPTIMIZE (média e DP)	35 ± 6
Etiologia da IC	
Isquêmica	45 (50%)
Hipertensiva	18 (20%)
Chagásica	3 (3%)
Outras	24 (27%)
Fração de Ejeção do VE*	
< 40%	43 (49%)
> 40%	42 (47%)
Terapêutica hospitalar	
IECA	32 (46%)
BRA	25 (36%)
Beta-bloqueador	50 (71%)
Espironolactona	19 (27%)
Furosemida	90 (100%)
Digital	16 (23%)
Hidralazina	15 (21%)
Nitrato	30 (43%)
Dobutamina	6 (9%)
Nitroglicerina	34 (48%)
Nitroprussiato	6 (9%)
Valores do NT-pro BNP	
Admissão	3947 (IQ = 2370 a 7000)
Variação absoluta	-1533 (IQ = - 3569 a 747)
Alta	1946 (IQ = 1000 a 3781)
Desfechos cardiovasculares em 60 dias	
Combinados(óbitos cardiovasculares e reinternação)	30 (34%)
Óbitos cardiovasculares após a alta	8 (9%)
Reinternação	22 (24%)

VE: Ventrículo esquerdo; IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; BRA: Bloqueadores dos receptores da Angiotensina II.



Em segundo modelo de regressão logística, testamos o valor preditor do NT-proBNP da alta, independente de variáveis com plausibilidade de influência causal no desfecho. As covariáveis incluídas no modelo foram idade, creatinina e FEVE. Após ajuste, o NT-proBNP da alta (OR = 1,002; IC 95% = 1,001 – 1,003; P = 0,027) e a creatinina (OR = 6,03; IC 95% = 2,63 – 13,8; P = 0,001) permaneceram associados ao desfecho, enquanto idade e FEVE perderam significância estatística (Tabela 2).

Discussão

O presente estudo sugere que a variação da volemia durante a internação é mais importante que o estado volêmico no momento da admissão para a determinação do prognóstico de pacientes com IC agudamente descompensada. De fato, o NT-proBNP que precedeu a alta, resultado da evolução durante a internação, foi o mais forte fator prognóstico.

Tabela 2 – Análise de regressão logística ajustando o valor do NT-proBNP na alta para fatores de risco para eventos combinados (morte e re internamento)

Variáveis	OR (IC95%)	Valor de p
Idade	2,69 (0,94-7,62)	0,85
Creatinina	6,03 (2,63-13,8)	0,001
Fração de ejeção VE*	1,005 (0,956-1,056)	0,72
NT-proBNP na alta	1,002 (1,001-1,003)	0,02

Diferindo de estudos de metodologia cega, no presente trabalho em que a equipe médica conhecia os valores do NT-proBNP, o grau de descompensação no momento da admissão não mostrou associação com os desfechos analisados. A forte correlação entre o valor do NT-proBNP da admissão e sua queda sugere a possibilidade de o resultado do NT-proBNP ter motivado uma maior agressividade de tratamento, resultando em maior redução da volemia. Além disso, é possível que pacientes mais hipervolêmicos sejam mais bem responsivos à terapia diurética, independentemente das doses utilizadas.

Nossos resultados são semelhantes aos de O'Brien et al.,⁸ que realizaram um estudo não cego, o qual demonstrou que o valor do NT-proBNP da alta, em detrimento do valor da admissão, atua como fator preditor de eventos adversos após insuficiência ventricular esquerda aguda. Uma recente revisão sistemática sugere ser esta uma área pouco explorada por estudos de alta qualidade metodológica, enfatizando a importância de nosso trabalho.⁹

Outro fator preditor de eventos cardiovasculares, em nossa análise, foi a creatinina sérica da admissão, como já demonstrado em outros trabalhos.¹⁰ Alterações da taxa de filtração renal são, reconhecidamente, marcadores prognósticos em pacientes com IC. Mecanismos que justifiquem esse achado são múltiplos e não completamente elucidados, uma vez que parte desses pacientes já apresenta lesão preexistente. Outro mecanismo é a síndrome cardiorrenal tipo I, a lesão renal aguda secundária à descompensação da IC.

Como limitações, este foi um estudo realizado em um único centro, em um hospital terciário, e esses resultados não devem ser generalizados. Para uma melhor análise, um teste de interação deveria ter sido feito entre pacientes com FEVE reduzida e o NT-proBNP, porém o tamanho amostral não permitiu essa análise. Além disso, a creatinina da alta e a sua variação durante o internamento também deveriam ter sido analisadas

para melhor avaliação do comportamento dessa variável, assim como foi feito com o NT-proBNP.

Do ponto de vista clínico, o presente estudo sugere que o tratamento deva ser direcionado para a otimização da volemia antes da alta. Isso pode ser realizado pela avaliação do balanço hídrico acumulado, variação do peso e ainda complementado por dados radiológicos. Por outro lado, é possível que o NT-proBNP seja um importante marcador da adequação do controle volêmico antes da alta, dada a sua objetividade, visto que há limitações no exame clínico para avaliar congestão subclínica.

Conclusão

Diferente do grau de descompensação que motivou a internação, o estado volêmico, conforme avaliado pelo nível plasmático do NT-proBNP após compensação da insuficiência cardíaca se associa a eventos recorrentes. Esse achado sugere que independente da gravidade inicial, é a resposta ao tratamento durante o internamento que determinou a vulnerabilidade do paciente para nova descompensação em 60 dias. Essa hipótese deve ser confirmada por ensaios clínicos randomizados que testem, na prática, a utilização de NT-proBNP durante a internação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Magalhães J., Soares F., Correia L. Obtenção de dados: Magalhães J. Análise e interpretação dos dados: Soares F. Análise estatística: Soares F. Redação do manuscrito: Noya M. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Noya M. Supervisão / como investigador principal: Niemann G., Andrade L.

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. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-e146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998. Erratum in: *Circulation*. 2010;122(1):e10.
2. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.046.
3. Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension*. 2010;56(4):682-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156547.
4. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109(20):2432-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127882.58426.7A
5. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, Van Pol PE, Schroeder-Tanka JM, et al. Rationale and design of PRIMA II: a multicenter, randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-ProBNP target on the reduction of readmission and mortality rates. *Am Heart J*. 2014;168(1):30-6. doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.008.
6. Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, Chandra A, Miller CD, Tiffany B, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):287-93. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826685.
7. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(4):499-506. PMID: 12921811.
8. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):427-37. PMID: 16549855.
9. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Piña IL, Adams KF Jr, et al; OPTIME-CHF Investigators. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):25-33. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746933
10. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):957-62. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.

ARTIGO ORIGINAL

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,¹ Thaisa da Silva Dutra,² Marcos Alexandre de Souza,² Karine de Cássia Freitas,¹ Silvia Aparecida Oesterreich,² Cândida Aparecida Leite Kassuya,² Fabíola Lacerda Pires Soares³

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS),¹ Campo Grande, MS; Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD),² Dourados, MS; Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),³ Espírito Santo, ES – Brasil

Resumo

Fundamentos: O excesso de peso vem sendo considerado um importante problema de saúde pública. Na tentativa de reverter esse quadro, são propostos diversos tipos de tratamento. O óleo de cártamo (*Carthamus tinctorius*) vem sendo utilizado na prevenção / tratamento da obesidade.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos terapêuticos desse óleo em um modelo experimental de síndrome metabólica.

Métodos: Inicialmente foram utilizados ratos Wistar alimentados com dieta altamente palatável (AP) por dez semanas. Após, os animais receberam a dieta AP com suplementação de óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC), na dosagem 1,0 ml/1000 g de peso do animal. No final do experimento, a composição corporal, o perfil lipídico e glicemia dos animais foram avaliados. Para a análise estatística, utilizou-se o teste *t* de Student.

Resultados: Na primeira fase (indução da síndrome metabólica), os animais que receberam a dieta AP mostraram ganho de peso ($p < 0,001$), adiposidade visceral ($p = 0,001$), glicemia ($p = 0,001$) e triglicerídeos séricos ($p = 0,03$) significativamente mais elevados do que aqueles do grupo controle. Além disso, houve uma diferença no peso do fígado ($p = 0,01$). Esses resultados demonstram que a administração de dieta AP é um modelo eficaz para o estudo experimental da síndrome metabólica. Na segunda etapa, os animais do grupo APOC mostraram aumento de colesterol total ($p < 0,05$) e de LDL-colesterol ($p < 0,001$).

Conclusão: Sob as condições experimentais referidas, conclui-se que a utilização de óleo de cártamo pode causar efeitos deletérios sobre o perfil lipídico em um modelo experimental de síndrome metabólica. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):476-483)

Palavras-chave: Óleos, Carthamus, Colesterol, Síndrome Metabólica, Dislipidemias, Obesidade / controle & prevenção.

Abstract

Background: Overweight has been considered an important public health problem. To reverse this situation, various types of treatment are proposed. The safflower oil (*Carthamus tinctorius* L.) has been used in the prevention/treatment of obesity.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the therapeutic effects of this oil in an experimental model of metabolic syndrome.

Methods: Male Wistar rats initially received a highly palatable (HP) diet for ten weeks for validation of a metabolic syndrome model. Following confirmation, the animals were treated with a HP diet and soybean oil (HPSO) or safflower oil (HPSA) supplementation (1.0 mL/1000 g of animal weight). At the end of the experiment, the body composition, lipid profile and blood glucose levels of the animals were assessed. Student *t* test was used for statistical analysis.

Results: In the first stage (induction of metabolic syndrome), the animals given the HP diet showed gain weight ($p < 0.001$), visceral adiposity ($p = 0.001$), and significantly higher levels of blood glucose ($p = 0.001$) and triglycerides ($p = 0.03$) than those of the control group. Also, there was a difference in liver weight ($p = 0.01$). These results demonstrate that the HP diet administration is an effective model for the experimental metabolic syndrome study. In the second stage, the animals of the HPSA group showed increased total cholesterol ($p < 0.05$) and LDL-cholesterol ($p < 0.001$) levels.

Conclusion: Under the referred experimental conditions, the use of safflower oil can cause possible deleterious effects on the lipid profile in a metabolic syndrome experimental model. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):476-483)

Keywords: Oils; Carthamus; Cholesterol; Metabolic Syndrome; Dyslipidemias; Obesity / prevention & control.

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

Correspondência: Lidiani Figueiredo Santana

Av. Costa e Silva, s/n - Cidade Universitária, CEP: 79070-900. Campo Grande, MS – Brasil

E-mail: lidi_lfs@hotmail.com; lidi_lfs@hotmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170075

Artigo recebido em 11/10/2016, revisado em 01/11/2016, aceito em 24/03/2017

Introdução

A obesidade é uma doença crônica multifatorial definida como acúmulo anormal ou excessivo de gordura, representando um sério risco à saúde. A prevalência de sobrepeso e obesidade está aumentando, sendo 12% da população mundial considerada obesa.¹ Segundo estudos brasileiros, 52,5% da população adulta acha-se acima do peso saudável ideal, sendo 17,9% dela considerada obesa. O acúmulo de tecido adiposo, em particular gordura visceral, pode contribuir para mudanças corporais, desencadeando síndrome metabólica. Essa síndrome pode ser definida como um distúrbio complexo, caracterizado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados à deposição de gordura central e resistência à insulina.²

Em geral, a base fisiopatológica para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, caracterizada por um processo inflamatório crônico da parede vascular e elevação dos marcadores inflamatórios séricos circulantes, como a proteína C reativa (PCR). Com relação à dislipidemia, o objetivo primário na prevenção cardiovascular é baixar os níveis de LDL-colesterol (LDL-c), reduzir os níveis de triglicerídeos e elevar os de HDL-colesterol (HDL-c), sendo esse último objetivo considerado potencialmente benéfico para inibir o processo aterotrombótico.³

Para reduzir esses níveis, foram propostos tratamentos dietéticos que requerem mudanças nos hábitos alimentares.⁴ Nesse contexto, o uso de óleo de cártamo (*Carthamus tinctorius*) foi proposto para prevenir ou tratar a obesidade. O óleo de cártamo é extraído do açafrão, uma planta da família *Asteraceae*,^{5,6} e contém alto teor de ácidos graxos poli-insaturados (75% ácido linoleico) e monoinsaturados.⁷ Tal composição estimulou estudos posteriores que demonstraram ter a suplementação dietética com óleo de cártamo um efeito positivo no perfil lipídico e desempenhar um papel antiaterogênico.

Devido à falta de estudos sobre o uso do óleo de cártamo na síndrome metabólica, além da existência de resultados conflitantes na literatura, o presente estudo buscou avaliar os efeitos terapêuticos do óleo de cártamo sobre a composição corporal, o perfil lipídico e a glicemia em um modelo experimental de síndrome metabólica.

Métodos

Animais e dieta

Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da

Grande Dourados (UFGD), Dourados, Mato Grosso do Sul. Os procedimentos usados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais Experimentais da UFGD (Nº 016/2013), segundo os padrões estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.⁸

Uma dieta altamente palatável (AP) foi preparada com base no estudo de Naderali et al.,⁹ usando 33% de ração moída da marca Labina Purina®, 33% de leite condensado, 27% de água e 7% de sucrose (2,78 calorias/g). A dieta foi mantida sob refrigeração até ser usada, tendo o grupo controle recebido dieta normal (ração comercial da marca Labina Purina®).

O experimento foi dividido em duas etapas. Na primeira, desenvolveu-se um modelo animal de síndrome metabólica e, na segunda, realizou-se intervenção com óleo de cártamo em um modelo da doença similar ao observado em seres humanos. Ratos Wistar machos com 90 dias (adultos) foram usados nas duas etapas.

Na primeira etapa, os animais foram divididos em dois grupos (n = 8): um grupo recebeu dieta normal e água *ad libitum*, e o outro recebeu uma dieta AP e água *ad libitum*, por 10 semanas. Na segunda etapa, os animais também foram divididos em dois grupos (n = 5-6), tendo ambos os grupos recebido uma dieta AP e água *ad libitum*, por 10 semanas. A dieta AP com óleo de soja (APOS) e a dieta AP com óleo de cártamo (APOC) foram administradas por gavagem aos animais. A dose diária administrada foi de 1,0 ml/1000 g de peso do animal.^{10,11}

O óleo de cártamo (Galena®) e o óleo de soja (Liza®) usados neste estudo foram comprados em estabelecimentos comerciais da cidade de Dourados.

Os mesmos parâmetros foram avaliados nas duas etapas. O consumo de alimento e o peso dos animais foram medidos diariamente. Após 10 semanas de tratamento, os animais foram submetidos a jejum de 12 horas, anestesiados com xilazina e cetamina (10 mg/kg; 75 mg/kg) e sacrificados por exsanguinação pela veia cava inferior. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos, sendo o soro mantido congelado a -20°C até a análise. Amostras de tecido adiposo de cinco locais foram removidas e pesadas. Os fígados foram submetidos a estudo histológico para a presença de esteatose hepática.

Glicemia de jejum

Para a avaliação da glicemia, os animais foram submetidos a jejum de 16 horas, sendo o sangue coletado da artéria da cauda, e usando-se um glicosímetro (*Testline Striptsl25*), segundo Formagio et al.¹¹

Concentrações de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos

A determinação de colesterol total, HDL-c e triglicerídeos séricos baseou-se no método enzimático colorimétrico, usando-se *kit* comercial (*Labtest*®), segundo as instruções do fabricante. Os resultados foram obtidos com um espectrofotômetro (*Aaker/Bel* - SF325NM - S05®). A concentração de LDL-c foi obtida com uma fórmula, segundo as instruções do fabricante do *kit* para quantificação de HDL-c, usando-se a equação de Friedewald, onde: $VLDL-c = Triglicerídeos / 5$ e $LDL-c = Colesterol\ total - (HDL-c + VLDL-c)$.

Peso do fígado

Logo após ser extraído, o fígado foi imerso em solução salina para remover o excesso de sangue, sendo em seguida secado com papel e pesado.

Peso do tecido adiposo

As amostras de tecido adiposo de cinco sítios (epididimal, retroperitoneal, perirrenal, mesentérico e omental) foram removidas e pesadas, com determinação subsequente da gordura do animal (porcentagem de tecido adiposo em cada sítio em relação ao peso corporal).

Histologia hepática

Após a eutanásia, o fígado foi removido para estudo histológico, sendo fixado em solução de formaldeído a 10% até inclusão em parafina. Foram então realizados cortes de 7 μ m de espessura no micrótomo, com posterior montagem em lâminas de vidro. Cada lâmina tinha quatro cortes extraídos do bloco de parafina. As lâminas foram

coradas com hematoxilina e eosina, sendo analisadas em microscópio acoplado a câmara digital com aumento de 200x para classificação quanto à presença de esteatose, segundo Abbas et al.¹² e Mello e Alves.¹³

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro-padrão da média (EPM), sendo analisados com o programa Prisma 5.0 (GraphPad Software, EUA). O teste *t* de Student foi usado para avaliar se as médias dos grupos eram estatisticamente significativas, sendo $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os resultados da primeira etapa do estudo, em que se tentou desenvolver um modelo animal de síndrome metabólica, podem ser vistos na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à ingestão de água (dados não relatados).

Na segunda etapa, os animais receberam uma dieta AP (que induz síndrome metabólica) suplementada com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC). A ingestão de alimentos e água dos animais foi medida. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto àqueles parâmetros (dados não relatados).

Observaram-se mudanças significativas no perfil lipídico dos animais, tendo o grupo APOC apresentado mais alta concentração de colesterol total e LDL-c do que o grupo controle (APOS) (Figuras 1A e 1B, $p = 0,03$ e $p = 0,001$, respectivamente). Por outro lado, os níveis de HDL-c e triglicerídeos não diferiram estatisticamente entre os grupos (Figures 1C e 1D).

Tabela 1 – Ingestão dietética total, composição corporal, peso do fígado e parâmetros bioquímicos em ratos recebendo uma dieta normal e uma dieta altamente palatável

	Controle	Altamente palatável
Ingestão dietética (calorias/grupo/semana)	2606 $\pm$ 33,32	3084 $\pm$ 66,56 ***
Adiposidade visceral (%)	4,5 $\pm$ 0,3	6,401 $\pm$ 0,3 ***
Peso do fígado (g)	11,3 $\pm$ 0,4	12,8 $\pm$ 0,4 **
Colesterol total (mg/dl)	82,8 $\pm$ 13,2	86,2 $\pm$ 7,1
Triglicerídeos (mg/dl)	96,6 $\pm$ 13,1	150,2 $\pm$ 19,0 *
Glicemia de jejum (mg/dl)	73,7 $\pm$ 1,4	85,6 $\pm$ 2,2 ***

Valores expressos em média $\pm$ erro-padrão da média (EPM). Test *t* de Student. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; $n = 8-9$.

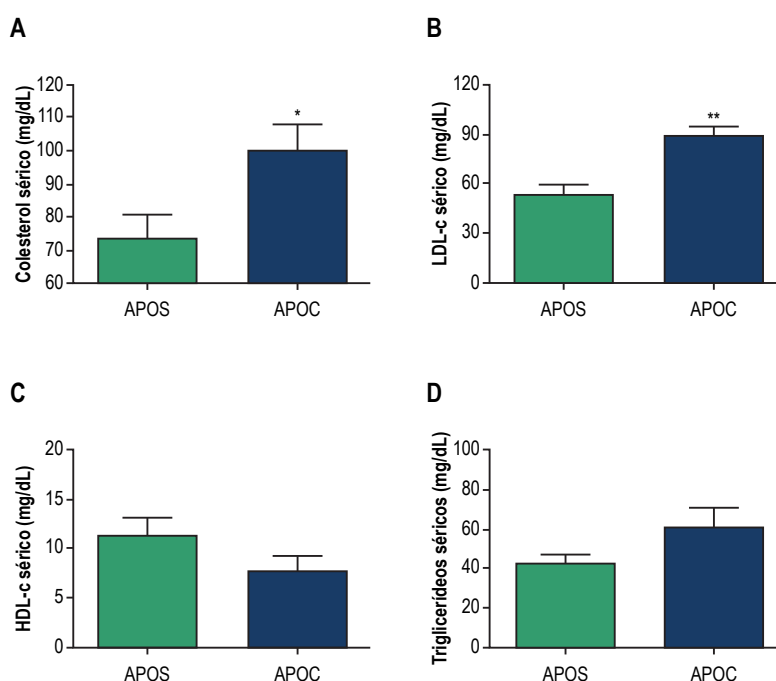


Figura 1 – Concentração de colesterol total (A), LDL-colesterol (B), HDL-colesterol (C) e triglicerídeos (D) de ratos recebendo uma dieta altamente palatável (AP) por 10 semanas, suplementada com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC), $n = 5-6$. Valores expressos em média $\pm$ erro-padrão da média (EPM). Test t de Student. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

O grupo APOC apresentou níveis mais baixos de glicemia de jejum em comparação ao grupo controle, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 2).

Segundo nossos resultados, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao peso do fígado e ao ganho de peso entre o grupo controle e o grupo APOC (Figuras 3 e 4A, respectivamente). Entretanto, o grupo APOC apresentou valores mais altos de tecido adiposo total, e adiposidade epididimal e visceral, mas sem significado estatístico (Figuras 4B, 4C e 4D, respectivamente).

Com relação à análise histológica do fígado, os grupos APOS e APOC apresentaram leve esteatose microvesicular e moderada esteatose micro- e macrovesicular, respectivamente (Figura 5).

Discussão

Vários modelos experimentais foram propostos para o estudo de obesidade e seus distúrbios metabólicos, a maioria deles com base em modificações genéticas.^{14,15} O modelo animal que mais se aproxima da etiologia da obesidade humana envolve alta ingestão de gordura dietética.¹⁶ Entretanto, a extrapolação de muitos desses modelos animais para obesidade humana é limitada pela

dificuldade em se reproduzir os distúrbios que caracterizam a síndrome metabólica, como obesidade central e alterações no metabolismo dos lipídeos e da glicose. Além disso, requerem longos períodos de tempo para a indução de obesidade.^{17,18} O modelo usado neste estudo é, portanto, o mais adequado para a pesquisa de intervenções de síndrome metabólica, por efetivamente imitar o distúrbio observado em seres humanos, necessitando de tempo de indução relativamente menor comparado ao de outros estudos,^{19,20} reduzindo os custos da pesquisa.

Tais achados (obesidade visceral, hiperglicemia e hipertrigliceridemia) são consistentes com o diagnóstico de síndrome metabólica, que também inclui esteatose hepática. Vários estudos indicam existir uma associação entre obesidade e distúrbios metabólicos, em particular a ingestão de dietas hipercalóricas e ricas em carboidratos, também demonstrado no nosso estudo.¹⁶⁻²¹

Segundo os resultados obtidos na segunda etapa deste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a ganho de peso. Tal achado é similar ao do estudo de Fernandes et al.,²² que não obtiveram significativa diferença no ganho de peso dos animais nos grupos recebendo uma dieta suplementada com 1% de ácido linoleico conjugado (CLA) em

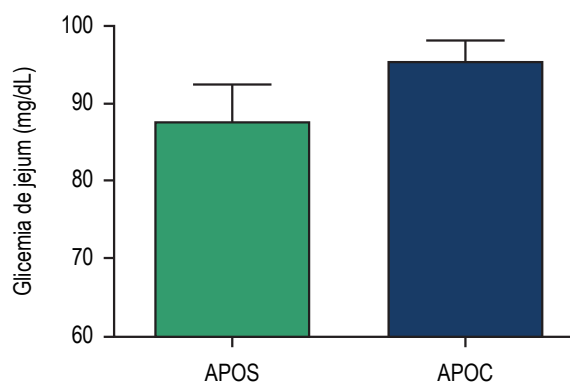


Figura 2 – Glicemia de jejum de ratos alimentados com uma dieta altamente palatável (AP) durante 10 semanas, suplementado com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC). N = 5-6. Valores expressos em média $\pm$ erro padrão de média (SEM). Teste t de Student.

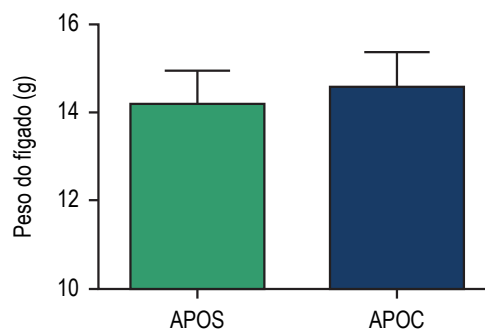


Figura 3 – Peso do fígado de ratos recebendo uma dieta altamente palatável (AP) por 10 semanas, suplementada com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC), n = 5-6. Valores expressos em média $\pm$ erro-padrão da média (EPM). Test t de Student.

comparação ao dos grupos que não receberam o referido suplemento. Tal achado é ainda corroborado pelo estudo de Bhattacharya et al.,²³ em que camundongos BALB/C alimentados com uma dieta rica em gordura suplementada com 0,4% de CLA não apresentaram alteração no peso corporal.

Diferentes resultados, no entanto, foram obtidos por DeLany et al.¹⁹ e Park e Pariza.²¹ Segundo esses autores, mudanças na composição corporal após suplementação com CLA podem estar relacionadas à reduzida proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, elevação do gasto de energia e mudanças na concentração de leptina, uma proteína sintetizada e secretada por adipócitos, envolvida na homeostase energética. Diferentemente do sugerido por esses autores, no nosso estudo, o grupo suplementado com óleo de cártamo apresentou maior adiposidade visceral, embora tal diferença não tenha significado estatístico. Na literatura,

portanto, há relatos conflitantes com relação às mudanças na composição corporal associadas ao uso de cártamo ou seu principal componente, CLA.

A análise do perfil lipídico dos animais mostrou que o grupo APOC tinha uma maior concentração de colesterol total e LDL-c em comparação ao grupo controle (APOS). Resultados similares foram obtidos por Fernandes et al.,²² que demonstraram elevação dos níveis de colesterol após suplementação com 1% de CLA. Tal fato pode ser explicado por mudanças no metabolismo lipídico hepático causadas por CLA, que podem afetar a interconversão metabólica de ácido graxos no fígado, resultando em composição modificada de ácido graxos, alterando as lipoproteínas.²⁴

Ainda em relação ao colesterol, no já mencionado estudo de Fernandes et al.²² com animais suplementados com CLA distribuídos em grupos 'ativos' e 'sedentários', houve melhora nos níveis de HDL-c no grupo 'sedentários'

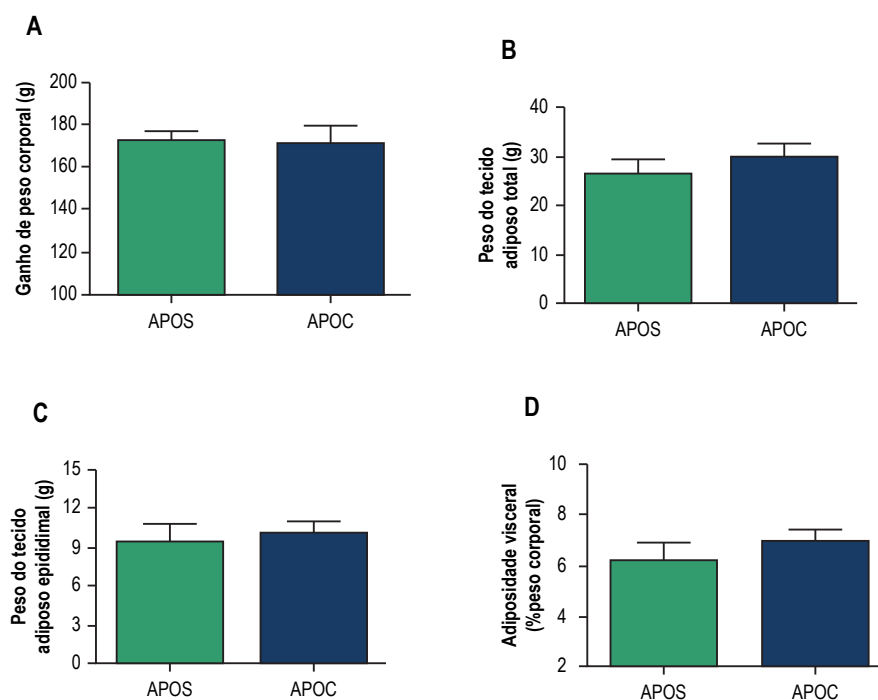


Figura 4 – Ganho de peso corporal (A), peso do tecido adiposo total (B), tecido adiposo epididimal (C) e adiposidade visceral (D) de ratos recebendo uma dieta altamente palatável (AP) por 10 semanas, suplementada com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC), $n = 5-6$. Valores expressos em média $\pm$ erro-padrão da média (EPM). Test t de Student.

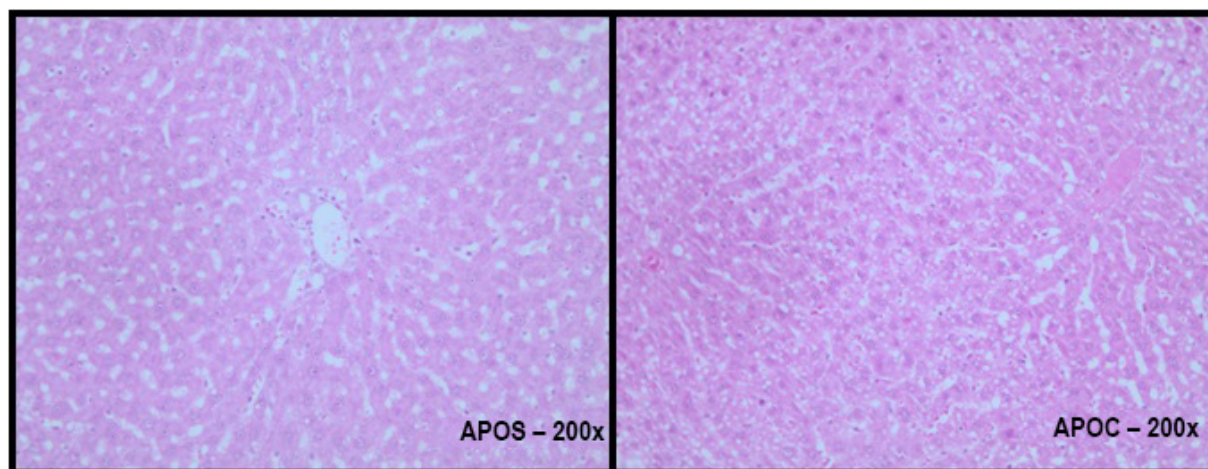


Figura 5 – Cortes histológicos de fígado corados com Hematoxilina e Eosina (H&E) de ratos recebendo uma dieta altamente palatável (AP) por 10 semanas, suplementada com óleo de soja (APOS) ou óleo de cártamo (APOC), $n = 5-6$. Grupo APOS: leve esteatose microvesicular; grupo HPSA: moderada esteatose micro- e macrovesicular.

suplementados com CLA. No nosso estudo, entretanto, assim como no de Marques et al.,²⁵ que usaram óleo de cártamo em lugar do CLA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a HDL-c e triglicerídeos séricos.

Ao analisar a glicemia de jejum, o grupo APOC mostrou valores mais altos em comparação ao grupo controle, embora sem significado estatístico. Marques et al.²⁵ relataram que suplementação exclusiva com 2% de CLA afetou o metabolismo da glicose em camundongos, que

apresentaram grave hiperglicemia em comparação ao grupo controle. A não observação dessa diferença em nosso estudo, pode dever-se ao fato de termos usado óleo de cártamo em lugar de CLA isolado.

O estudo de Tanaka et al.²⁶ indica que a suplementação com CLA induz resistência à insulina em animais e seres humanos. Entretanto, outros estudos, como o de Parra et al.,²⁷ apresentaram resultados controversos. Aqueles autores demonstraram que a mistura de isômeros CLA não aumentou a resistência à insulina em ratos recebendo suplementação oral.

Logo, não há consenso quanto à relação entre ingestão de CLA e sensibilidade à insulina. Estudos adicionais são necessários para esclarecer tais alterações metabólicas.

Além disso, não houve diferença nos grupos quanto ao peso relativo do fígado. O estudo de Gaiva et al.²⁸ com ratos recebendo dieta rica em ácidos graxos poli-insaturados relatou aumento do peso hepático. Pode-se sugerir que, no nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa no peso do fígado entre os grupos, pois o óleo de soja e o óleo de cártamo são fontes de ácido graxos poli-insaturados, exercendo a mesma ação no fígado.

Entretanto, a análise dos cortes histológicos do fígado mostrou que a suplementação com óleo de cártamo interfere com a esteatose hepática, sendo a presença de esteatose micro- e macrovesicular perceptível naquele grupo. Segundo Reddy,²⁹ a síntese de ácido graxo é estimulada para promover o armazenamento de substrato energético em tecido adiposo, um processo que afeta o metabolismo lipídico, em especial homeostase oxidativa e síntese lipídica, resultando em obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e esteatose hepática.

Conclusão

Nossos resultados mostram que animais recebendo uma dieta AP constituem um modelo efetivo para o estudo experimental da síndrome metabólica, devido às

suas semelhanças com a etiologia da síndrome observada em seres humanos. Ademais, tal modelo não requer o uso de animais geneticamente modificados, tem menor tempo de indução e relativamente baixo custo.

Concluindo, a ação do óleo de cártamo na prevenção de efeitos adversos na composição corporal, perfil lipídico e glicemia não foi confirmada nas condições do presente estudo. Ao contrário, a suplementação com óleo de cártamo resultou em elevação do colesterol sérico total e de sua fração mais aterogênica, LDL-c, assim como em esteatose hepática, indicando que o uso de óleo de cártamo possa ter efeitos deletérios no perfil lipídico e na saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santana LF, Dutra TS, Freitas CF, Soares FLP. Obtenção de dados: Santana LF, Dutra TS, Souza MA, Freitas CF, Oesterriech AS, Kassuya CPL, Soares FLP. Análise e interpretação dos dados: Santana LF, Souza MA, Freitas CF, Oesterriech AS, Kassuya CPL, Soares FLP. Análise estatística: Santana LF, Souza MA, Freitas CF, Oesterriech AS, Kassuya CPL, Soares FLP. Redação do manuscrito: Santana LF, Freitas CF, Kassuya CPL, Soares FLP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santana LF, Freitas CF, Kassuya CPL, Soares FLP.

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 do trabalho de conclusão do curso Bacharel em Nutrição da Lidiani Figueiredo Santana da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

Referências

- World Health Organization. (WHO). Obesity and overweight. Geneva; 2012.
- Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MT. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review]. *Cad Saúde Publica*. 2012;28(8):1423-37.
- Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassano R, Lottenberg AM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First guidelines on fat consumption and cardiovascular health]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1 Suppl 3):1-40.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância e fatores de risco e proteção por doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL/MS). Brasília; 2014.
- Alasnier C, Berdeaux O, Chardigny JM, Sebedio JL. Fatty acid composition and conjugated linoleic acid content of different tissues in rats fed individual conjugated linoleic acid isomers given as triacylglycerols small star, filled. *J Nutr Biochem*. 2002;3(6):337-45.
- Steck SE, Chalecki AM, Miller P, Conway J, Austin GL, Hardin JW. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *J Nutr*. 2007;137(5):1188-93.
- Polunin O. Guia de campo de lãs Flores de Europa. (1088 fotografias a color). Omega; 1991.
- Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Lei nº 11.974, 08.10.2008. Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979, e dá outras providências. In: *Diário Oficial da União*, Brasília, 9 out. 2008.
- Naderali EK, Brown MJ, Pickavance LC, Wilding JP, Doyle PJ, Williams G. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):499-506.
- Diisman E, Gonçalves LA, Reusing AF, Martin PG, Mariucci RG, Vicentini VE. Cytotoxic potential of waters of the streams Mandacaru, Maringá, Miosóti and Nazareth in the urban area of Maringá, Paraná State, Brazil. *Acta Scientiarum Biological Sciences*. 2012;34(3):311-8.
- Formagio AS, Kassuya CA, Neto FF, Volobuff CR, Iriguchi EK, Vieira MdoC, et al. The flavonoid content and antiproliferative, hypoglycaemic, anti-inflammatory and free radical scavenging activities of *Annona dioica* St. Hill. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:14.
- Abbas AK, Kumar V, Fausto N, Robbins C. *Patologia: bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- Mello ES, Alves VA. *Atlas de patologia hepática*. São Paulo: Manole; 2010.
- Duarte AC, Fonseca DF, Manzoni MS, Soave CF, Sene-Fiorese M, Damaso AR, et al. High-fat diet and secretory capacity of insulin in rats. *Rev Nutr*. 2006;19(3):341-8.
- Kim CS, Lee SC, Kim YM, Kim BS, Choi HS, Kawada T, et al. Visceral fat accumulation induced by a high-fat diet causes the atrophy of mesenteric lymph nodes in obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1261-9.
- Cesaretti MLR, Kohlmann Jr O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):190-7.
- Coenen KR, Gruen ML, Chait A, Hasty AH. Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue. *Diabetes*. 2007;56(3):564-73.
- Akagiri S, Naito Y, Ichikawa H, Mizushima K, Takagi T, Handa O, et al. A mouse model of metabolic syndrome: increase in visceral adipose tissue precedes the development of fatty liver and insulin resistance in high-fat diet-fed male KK/Ta mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;42(2):150-7.
- DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol*. 1999;276(4 Pt 2):R1172-9.
- Hajer GR, van Haeften TW, Visserem FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-71.
- Park Y, Pariza MW. The effects of dietary conjugated nonadecadienoic acid on body composition in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1533(3):171-4.
- Fernandes SA, Natali AJ, Teodoro BG, Franco FS, Laterza MC, Peluzio M. Dieta hiperlipídica e ácido linoleico conjugado: efeitos nos lipídios séricos, peso e composição corporal de camundongos Apo E(-/-) exercitados. *R Bras Ci e Mov*. 2011;20(1):47-55.
- Bhattacharya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2006;17(12):789-810.
- Munday JS, Thompson KG, James KA. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr*. 1999;81(3):251-5.
- Marques AC, Dragano NR, Naróstica Jr MR. Weight and blood glucose reduction resulting from conjugated linoleic acid and phytosterols supplementation on hyperlipidic diets of mice. *Cienc Rural*. 2012;42(2):374-80.
- Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eico-sapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(10):413-8.
- Parra P, Serra F, Poleu A. Moderate doses of conjugated linoleic acid isomers mix contribute to lowering body fat content maintaining insulin sensitivity and a noninflammatory pattern in adipose tissue in mice. *J Nutr Biochem*. 2010;21(2):107-15.
- Gaiva MH, Couto RC, Oyama LM, Couto GE, Silveira VL, Ribeiro EB. Diets rich in polyunsaturated fatty acids: effect on hepatic metabolism in rats. *Nutrition*. 2000;19(2):144-9.
- Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(6):1333-9.

ARTIGO ORIGINAL

Um Protocolo mais Simples de Eletroestimulação Neuromuscular Periférica Melhora a Capacidade Funcional de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

A Simpler and Shorter Neuromuscular Electrical Stimulation Protocol Improves Functional Status and Modulates Inflammatory Profile in Patients with End-Stage Congestive Heart Failure

Maria Carolina Basso Sacilotto, Carlos Fernando Ramos Lavagnoli, Lindemberg Mota Silveira-Filho, Karlos Alexandre de Souza Vilarinho, Elaine Soraya Barbosa de Oliveira, Daniela Diógenes de Carvalho, Pedro Paulo Martins de Oliveira, Otávio Rizzi Coelho-Filho, Orlando Petrucci Junior

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Estimulação elétrica neuromuscular (EENM) utilizando protocolo de estimulação por 5 dias/semana durante 8 semanas tem sido usada como opção de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) incapazes de tolerar exercícios aeróbicos.

Objetivo: Nós avaliamos o impacto de um protocolo de EENM mais curto, utilizando uma corrente russa (CR) sobre a capacidade funcional, qualidade de vida (QV) e perfil inflamatório de pacientes com ICC em estágio final.

Métodos: Vinte e oito pacientes com ICC grave (53 ± 11 anos) foram randomizados em grupo tratamento (EENM) e grupo placebo. O grupo EENM foi submetido a tratamento com CR aplicada por 50 minutos no quadríceps, bilateralmente, duas vezes por semana, por 7 semanas. No grupo EENM a estimulação foi aplicada promovendo contração muscular visível e para o grupo placebo a aplicação da corrente não promoveu contração muscular. A distância no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e a pontuação de QV pelo Questionário *Minnesota Living with Cardiac Insufficiency* foram avaliadas antes, imediatamente após e um mês após a conclusão do protocolo aplicado. Os leucócitos periféricos foram obtidos para medir os níveis de expressão gênica de citocinas inflamatórias.

Resultados: O grupo EENM apresentou aumento na distância percorrida no TC6 (324 ± 117 vs 445 ± 100 m; $p = 0,02$) e QV (64 ± 22 versus 45 ± 17 ; $p < 0,01$) imediatamente após o programa de tratamento, mas não um mês após a conclusão do protocolo. Assim como, o aumento nos níveis de expressão de IL-1 β , IL-6 e IL-8 após a conclusão do protocolo.

Conclusão: O uso da EENM aplicada duas vezes por semana melhora a qualidade de vida e a capacidade funcional de pacientes com IC grave. Esta melhora clínica foi acompanhada pelo aumento da expressão gênica de algumas citocinas nos leucócitos periféricos. Este protocolo mais curto de EENM é capaz de produzir efeitos clínicos benéficos semelhantes a protocolos mais intensos e longos, bem como modular a resposta inflamatória. Este protocolo pode ser uma boa alternativa para pacientes com ICC grave e limitações na adesão ao protocolo. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):484-495)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Tolerância ao Exercício, Terapia por Estimulação Elétrica / efeitos adversos, Exercício, Reabilitação, Transplante de Coração.

Abstract

Background: Neuromuscular electrical stimulation (NMES) using a stimulation wave for 5 days/week over 8 weeks has been used as a treatment option for congestive heart failure (CHF) patients who are unable to tolerate aerobic exercise.

Objective: We assessed the impact of a shorter NMES protocol using a Russian stimulation wave on the functional status, quality of life (QoL) and inflammatory profile of end-stage CHF patients.

Methods: Twenty-eight patients with end-stage CHF (53 ± 11 years) were randomized to the NMES or control group. Treatment was an NMES training program with Russian stimulation wave, applied for 50 minutes to both quadriceps femoral muscles twice weekly over seven weeks. The stimulation intensity was chosen to elicit muscle contractions in the NMES group and current input up to sensory threshold in the control group. Distance in the 6-minute walk test (6MWD) and QoL score by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire were evaluated before, immediately after and one month after NMES protocol completion. Peripheral leukocytes were obtained to measure the gene expression levels of inflammatory cytokines.

Results: The NMES group showed increases in the 6MWD (324 ± 117 vs. 445 ± 100 m; $p = 0.02$) and QoL score (64 ± 22 vs. 45 ± 17 ; $p < 0.01$) immediately but not 1 month after protocol completion, as well as increased gene expression levels of IL-1 β , IL-6 and IL-8 after protocol completion.

Conclusion: Using a shorter and fewer sessions NMES protocol improved the QoL score and functional class of severe CHF patients, and modulated the gene expression levels of some cytokines. This protocol might be a good alternative for patients with severe CHF and limitations in protocol adherence. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):484-495)

Keywords: Heart Failure; Exercise Tolerance; Electric Stimulation Therapy / adverse effects; Exercise; Rehabilitation; Heart Transplantation.

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

Correspondência: Maria Carolina Basso Sacilotto

Avenida Arlindo Joaquim de Lemos, 865, Apto: 32. CEP: 13100450, Vila Lemos, Campinas, SP – Brasil
E-mail: mariacarolinasacilotto@gmail.com; orlandopetrucci@gmail.com

Introdução

A intolerância ao exercício é uma questão desafiadora para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (ICC)^{1,2} que geralmente apresentam fadiga e dispneia. Os pacientes com ICC estável devem realizar protocolos de treinamento aeróbico para diminuir a fraqueza muscular causada pela inatividade, bem como, melhorar a capacidade funcional, a capacidade ao exercício e a qualidade de vida (QV).³⁻⁵ No entanto, alguns pacientes são incapazes de realizar protocolos de treinamento convencional devido a intolerância ao exercício ou à sua relutância em participar de tais programas.^{2,6} A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) tem sido uma terapia alternativa para o treinamento de pacientes com ICC e/ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com o objetivo de melhorar a capacidade funcional, a capacidade ao exercício, função endotelial e a QV.^{2,3,6-8} Além disso, estudos demonstram que a EENM modula mediadores inflamatórios em pacientes com lesões da medula espinhal⁹ e atletas após um período de corrida.¹⁰ No entanto, os efeitos da EENM sobre os perfis inflamatórios de pacientes com ICC não estão bem documentados. Os protocolos de EENM comumente utilizados e descritos na literatura envolvem aplicação de 5 a 6 dias/semana por 6 a 8 semanas. Esses protocolos de maior duração e maior frequência de aplicação podem dificultar a aderência de pacientes mais graves com ICC ao tratamento, pois limitações inerentes à gravidade da doença podem os impedir de frequentar um ambulatório diariamente.^{2,3,7,8,11} Muitos estudos demonstraram a aplicação da EENM em pacientes com ICC como treinamento muscular. Uma modalidade de EENM que pode ser utilizada é a corrente russa (CR), que envolve frequência de 2.500 Hz modulada em 50 Hz. Essa modalidade é efetiva para contração muscular e parece ser mais confortável aos pacientes em relação à outras utilizadas na prática da EENM.^{15,18,19}

A CR foi relatada como mais confortável para o paciente durante a contração muscular. Vale a pena ressaltar que a CR por ser de média frequência, apresenta alcance de estímulo mais profundo e parece ser mais tolerável ao paciente em tratamento.²⁰⁻²²

As características particulares da CR podem aumentar a adesão do paciente ao protocolo EENM. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia de um

protocolo de EENM mais curto, aplicado duas vezes por semana por um período de 7 semanas, em pacientes com ICC grave nos seguintes parâmetros: capacidade funcional, QV e perfil inflamatório.

Métodos

Seleção do paciente

Este trabalho foi realizado após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento de participação. Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam estar aguardando na lista de transplante cardíaco, classe funcional (NYHA) III ou IV, recebendo tratamento farmacológico otimizado e apresentar quadro clínico estável nos últimos 3 meses. Critérios de exclusão foram doença neurológica ou ortopédica que poderiam limitar a capacidade do paciente para realizar o teste de caminhada de 6 minutos (TC6). Este estudo está registrado em www.clinicaltrials.gov sob o número NCT02313714.

Protocolo de EENM

Este estudo foi realizado no ambulatório de Cardiologia no HC-UNICAMP, com temperatura ambiente mantida entre 22 e 24°C. Para a realização do tratamento com a EENM foram posicionados eletrodos adesivos no quadríceps, sobre a face lateral superior do músculo quadríceps, 5 cm abaixo da dobra inguinal e 3 cm acima da borda superior da patela de ambas as extremidades inferiores (Figura 1).

No grupo EENM, o aparelho de eletroestimulação (Neurodyn 2000, Ibramed, Amparo, SP, Brasil) foi aplicado através da CR e ajustado aos seguintes parâmetros: frequência de pulso de 50 Hz, tempo de subida/descida de 2/2 segundos, respectivamente, e tempo de contração/relaxamento de 3/9 segundos, respectivamente. A intensidade da estimulação foi ajustada para conseguir uma contração visível e de acordo com a tolerância do doente. Para certificação de eficiência da estimulação foi certificado visualmente a ocorrência de contração visível. A partir desses níveis de contração e conforto do paciente, ajustamos níveis mais altos de intensidade e o nível mais alto de intensidade foi ajustado de acordo com a tolerância do paciente.²³



Figura 1 – Posicionamento dos eletrodos adesivos em quadríceps. Posicionados bilateralmente para aplicação da eletroestimulação.

Durante a EENM, os membros inferiores do paciente foram posicionados com uma leve flexão de joelho. No grupo placebo foi utilizada a mesma logística com posicionamento dos eletrodos e mesma configuração do aparelho de EENM, no entanto, a intensidade da estimulação foi abaixo do limiar de contração o paciente. Os pacientes de ambos os grupos foram avaliados semanalmente. O protocolo foi aplicado durante 50 minutos duas vezes por semana, quartas e sextas-feiras, durante 7 semanas.

Distância no 6MWT (TC6)

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 metros de comprimento no próprio hospital universitário. Os pacientes foram treinados e orientados a caminhar o mais rápido possível com encorajamento verbal. Somente após a familiarização do paciente com o TC6 foi então registrada a distância percorrida em cada coleta. Todas as sessões TC6 foram realizadas pelo mesmo observador (MCBS) de acordo com as instruções da American Thoracic Society (ATS).²⁴ Para garantir a segurança e

consistência do paciente na aplicação do TC6 a escala de Borg modificada foi aplicada antes, durante e após o TC6 para avaliar a auto-percepção do paciente em relação à dispnéia e fadiga. A TC6 foi realizada em três momentos: imediatamente antes da primeira sessão de EENM, 1 dia após a última sessão de EENM e 1 mês após o término do protocolo EENM.

QV pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure* (LHFQ).

Uma versão em português do LHFQ²⁵ foi utilizada para avaliar a QV 1 dia antes de iniciar o protocolo EENM, 1 dia após a conclusão do protocolo de 7 semanas EENM, e 1 mês após o término do protocolo. A LHFQ é uma ferramenta de questionário composta por 21 questões, incluindo variáveis físicas e emocionais. Este questionário fornece uma pontuação, com escala de 0 a 105. Escores mais altos estão associados a um pior status de QV. A LHFQ é uma pontuação muito usada para avaliar a QV e é uma maneira confiável de medir as mudanças ao longo do tempo na QV nos pacientes com ICC.^{13,26}

Expressão gênica por leucócitos periféricos

As amostras de sangue foram retiradas 1 dia antes da iniciação do protocolo EENM e 1 dia após a última sessão de EENM (7 semanas). Os leucócitos periféricos foram isolados do sangue por centrifugação a 1100 rpm durante 10 minutos numa centrífuga refrigerada (4°C). O RNA total foi isolado do sedimento celular utilizando o reagente TRIzol® LS (Ambion, Life Technologies, EUA). O RNA total foi quantificado utilizando os dados da razão de absorvência de 260/280 nm. O kit de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA) com 1 µg de ARN total foi utilizado para reações de transcrição reversa. Para avaliar os diferentes níveis de expressão gênica, realizou-se PCR quantitativa em tempo real com o misto *Taqman Fast Advanced Master* (Applied Biosystems) e iniciadores *Taqman* comercialmente disponíveis para IL-1α, IL-8, TNF, IL-10 e IL-6 (Applied Biosystems). O gene GAPDH foi utilizado como controlo interno.

O resultado primário do estudo foi observar a alteração na TC6 após a conclusão do protocolo de 7 semanas de EENM. E o resultado secundário foi alteração no escore de QV após a conclusão do protocolo de 7 semanas EENM.

Análise estatística

Todos os dados contínuos com distribuição gaussiana são reportados como médias ± desvios padrão (SDs). Todos os dados contínuos sem distribuição gaussiana foram reportados como mediana e intervalo. Todas as variáveis foram avaliadas para distribuição de normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

Variáveis discretas são descritas como a frequência da população correspondente. As análises da pontuação TC6 e QV foram realizadas pela análise de variância bidirecional e pelo teste post hoc de Tukey para detectar quais os pontos de tempo foram diferentes. As correlações entre a distância do TC6 e a QV foram calculadas por análise de regressão linear. Para análise dos dados demográficos foi utilizado o teste t ou Mann-Whitney. As análises das características iniciais e da medicação foram realizadas com o teste qui-quadrado.

Foi utilizada uma amostragem aleatória simples para alocar os pacientes em 2 grupos. Para a randomização dos grupos foi utilizada uma ferramenta online para sorteio aleatório (www.graphpad.com). O tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios^{12,13,26} e na disponibilidade de internação hospitalar/ambulatorial. Um valor P menor que 0,05 foi considerado estaticamente significativo.

Para as análises e construção das figuras foi utilizado o software GraphPad Prism (versão 6 para Mac OS X, software GraphPad, La Jolla, CA, EUA).

Resultados

Resultados gerais

Foram selecionados 36 pacientes em espera pelo transplante cardíaco. Após a avaliação inicial 8 pacientes desistiram da participação no estudo, sem motivos aparentes ou declarados pelos mesmos. Assim, 28 pacientes iniciaram a participação no estudo e após avaliação foram randomizados, por meio de sorteio aleatório, e divididos em dois grupos. Os pacientes do grupo EENM (n = 18) foram submetidos a tratamento com protocolo de EENM por 7 semanas. Os pacientes do grupo placebo (n = 10) foram submetidos a um protocolo semelhante ao grupo EENM porém sem obtenção de contração muscular. Um mês após o término do protocolo de tratamento, foram avaliados 9 pacientes no grupo EENM e 5 pacientes no grupo placebo. A Figura 2 mostra o fluxograma de randomização dos pacientes deste estudo. Todos os pacientes estavam medicados para ICC, e as medicações não foram alteradas durante o período de estudo. Os grupos não mostraram diferenças quanto à distribuição de sexo, idade, dados demográficos, medicação, índice de massa corporal ou classe funcional (Tabela 1).

Segurança da aplicação EENM

Durante o protocolo de 7 semanas, não foram observadas complicações relacionadas ao EENM em nenhum dos grupos. Um mês após o término do protocolo, 1 paciente do grupo EENM tinha sofrido AVC (acidente vascular cerebral), 2 pacientes do grupo EENM foram a óbito devido a complicações da ICC e 1 paciente do grupo placebo foi submetido à transplante cardíaco (Figura 2).

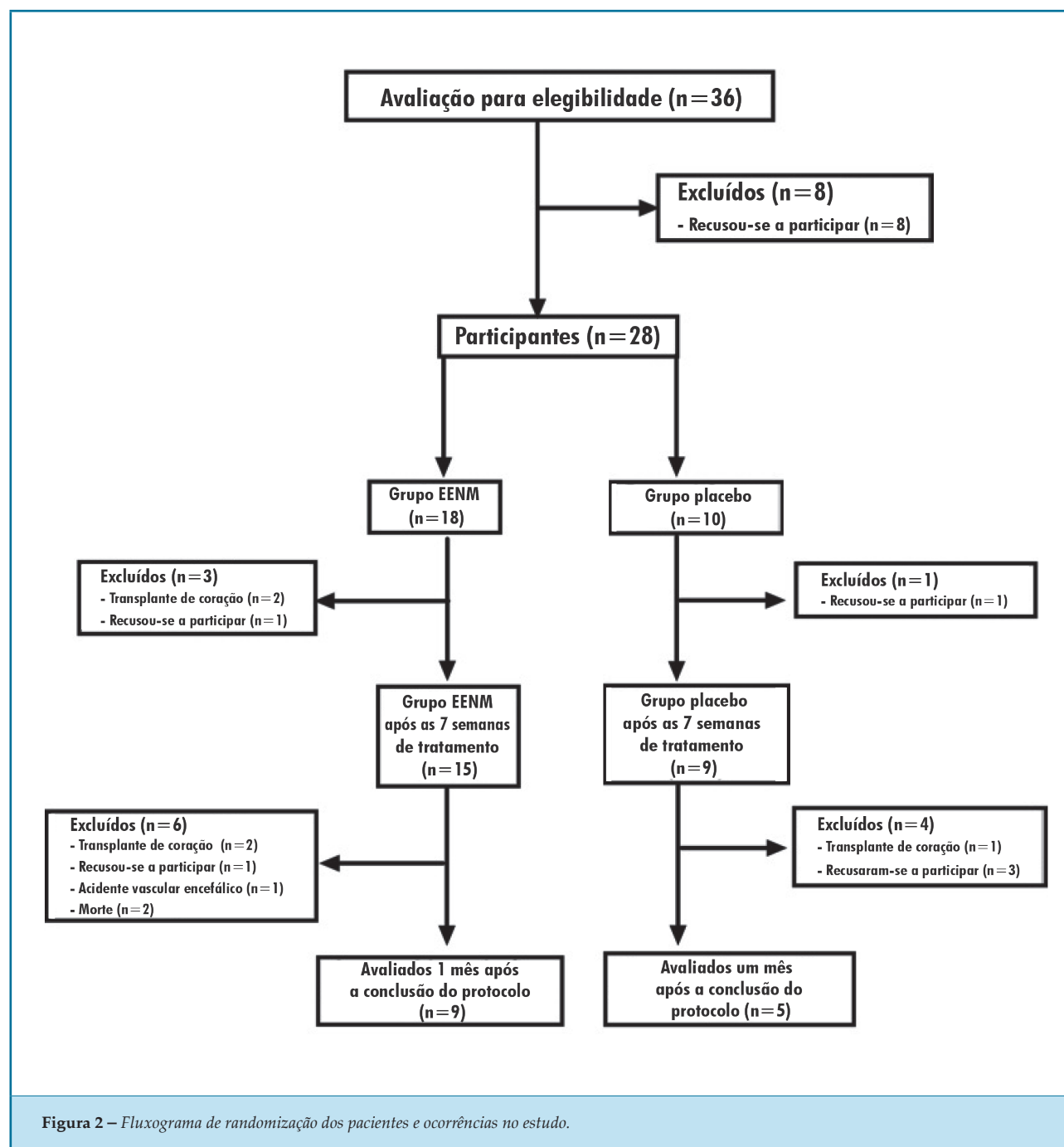
Melhora da distância percorrida no TC6 após EENM

A distância percorrida no TC6 aumentou imediatamente após o término do protocolo de EENM quando comparada com a distância percorrida antes do tratamento com EENM (324 ± 117 vs 445 ± 100 m; p = 0,02), no entanto voltou aos valores iniciais 1 mês após o término do protocolo (324 ± 117 vs 317 ± 194, p = 0,89). O grupo placebo não mostrou diferenças nos valores de TC6 antes e após do tratamento (Tabela 2).

Tabela 1 – Características basais, dados demográficos e medicação

Características	Grupo EENM (N = 18)	Grupo placebo (N = 10)	p-valor
Gênero			
Homem	15 (83)	9 (90)	0,93**
Mulher	3 (17)	1 (10)	
Idade, anos	54 ± 10	50 ± 12	0,39*
Altura, cm	163 ± 28	172 ± 6	< 0,01*
Peso, kg	86 ± 22	80 ± 13	0,13*
IMC, kg/m ²	27 ± 5	26 ± 5	0,85*
Fração de ejeção %	30 ± 10	34 ± 10	0,90*
Etiologia da ICC			
Idiopático	6 (33)	4 (40)	0,51**
Isquêmico	8 (44)	2 (20)	
Valvar	2 (11)	2 (20)	
Doença de Chagas	1 (6)	2 (20)	
Viral	1 (6)	0 (0)	
Classe funcional			
III	13 (72)	9 (90)	0,54**
IV	5 (28)	1 (10)	
Medicação			
Diuréticos	18 (100)	10 (100)	0,71**
Espironolactone	15 (83)	9 (90)	0,86**
Digoxin	11 (61)	5 (50)	0,68**
Beta-bloqueador	16 (89)	10 (100)	0,79**
Antiarrítmico	0 (0)	1 (10)	0,71**
Antiplaquetário	11 (61)	60 (60)	0,89**
Estatina	9 (50)	2 (20)	0,33**
Canal Ca ²⁺ Bloqueadores	3 (17)	0 (0)	0,52**
Nitratos	4 (22)	2 (20)	0,86
Inibidores da ECA	13 (72)	9 (90)	0,22

Os dados são relatados como n (%) ou média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; Diuréticos incluem furosemida e bumetamida; ACE: enzima conversora da angiotensina. (*) Valor P usando o teste t. (**) valor de P usando o teste Qui-quadrado.



Melhoria das pontuações QV após o EENM

Quando comparamos os escores de QV antes e após o tratamento no grupo EENMP observamos redução significativa nos escores obtidos através do QQVM, o que corresponde a melhora da QV (64 ± 22 vs 45 ± 17 ; $p < 0,01$). Entretanto, neste mesmo grupo, o escore obtido pos1_ENMP retornou próximo ao valor basal (64 ± 22 vs 51 ± 20 ; $p = 0,07$, Tabela 2).

Associação de pontuação QV com a distância percorrida no TC6

Não houve correlação entre a distância percorrida no TC6 antes do tratamento e o escore obtido no QQVM em nenhum dos grupos estudados (Figura 3A e 3B). No grupo placebo não foi encontrada correlação entre a distância percorrida no TC6 pré tratamento e o escore de QV após o tratamento (Figura 3C). No entanto, a distância percorrida no TC6 pré tratamento apresentou

Tabela 2 – Valores hemodinâmicos, capacidade funcional e qualidade de vida

Parâmetro	Pré-tratamento		Imediatamente após tratamento		1 mês após tratamento	
	EENM (n = 18)	Placebo (n = 10)	EENM (n = 15)	Placebo (n = 9)	EENM (n = 9)	Placebo (n = 5)
Repouso HR bpm	74 ± 14	74 ± 9	68 ± 16	72 ± 7	73 ± 11	73 ± 8
Repouso SBP, mmHg	101 ± 11	110 ± 10	115 ± 66	103 ± 16	101 ± 8	108 ± 13
Repouso DBP, mmHg	66 ± 8	70 ± 8	67 ± 7	67 ± 8	69 ± 6	68 ± 8
LHFQ	64 ± 22	51 ± 25	45 ± 17 [†]	52 ± 25	51 ± 20	48 ± 24
TC6, m	324 ± 117	393 ± 151	445 ± 100 [†]	353 ± 159	317 ± 194	366 ± 92

HR: frequência cardíaca; SBP: pressão arterial sistólica; DBP: pressão sanguínea diastólica; TC6: distância no teste de caminhada de 6 minutos; LHFQ: Score no questionário Minnesota Living with Heart Failure; [†] Antes do tratamento vs. imediatamente após o tratamento $p < 0.05$ (dentro do grupo EENM).

correlação inversa com o escore obtido no QQVM após tratamento (Figura 3D). A distância percorrida no TC6 pré tratamento estava diretamente correlacionada com a distância percorrida no TC6 após o tratamento em ambos os grupos (Figura 3E e 3F).

Modulação da expressão gênica após a EENM

De acordo com os resultados observados na expressão gênica de leucócitos periféricos, foi verificado aumento dos níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-6 e IL-8 imediatamente após o término do protocolo no grupo EENM (Figura 5, A-C).

Não observamos alterações nas expressões de TNF α e IL-10.

Discussão

Nossos achados mostram que a aplicação de um protocolo de EENM mais curto, aplicado em quadríceps, melhorou a capacidade funcional e os escores de QV e modulou o perfil inflamatório de pacientes com ICC grave. Este protocolo de EENM menos intenso proporcionou efeitos benéficos semelhantes aos obtidos com protocolos de EENM mais longos e mais vigorosos.^{2,3,6,7,27} Assim, este protocolo modificado poderia ser uma solução alternativa para maior aderência do paciente a um programa de reabilitação.

O tratamento de EENM utilizando a CR é uma modalidade bem conhecida e segura para tratar os pacientes e mais confortável.^{15,18,19} A EENM tem efeitos

benéficos sobre a capacidade funcional em pacientes com diferentes doenças e condições, incluindo ICC, DPOC grave, AVC, e osteoartrite, bem como pacientes em unidades de terapia intensiva.^{3,28} O TC6 foi utilizado para determinar a capacidade funcional neste estudo e tem sido comumente utilizado para este fim em relatos anteriores.^{26,29} O TC6 tem uma boa correlação com o pico de consumo de oxigênio (VO₂), e alterações na TC6 podem ser utilizadas para prever mortalidade.^{6,27}

A novidade do presente trabalho reside na aplicação de um protocolo mais curto de EENM com uso de CR, através de um simples par de eletrodos adesivos, que são colocados sobre a pele sobre o músculo femoral bilateralmente. Todos os estudos anteriores utilizaram protocolos com corrente FES (Estimulação Elétrica Funcional) variando de 5 a 7 dias por semana.

Estudos prévios já publicados incluíram pacientes com ICC de classes funcionais II e III, enquanto que o presente estudo incluiu pacientes com classes funcionais III e IV na lista de espera de transplantes cardíacos.

Destaca-se que não encontramos na literatura estudos que tivessem avaliado um protocolo mais curto e usassem esse tipo específico de corrente (CR) em programas de reabilitação com pacientes nesse perfil clínico específico. Além disso, não encontramos dados relatando um protocolo de treinamento mais longo e que tenham avaliado a capacidade funcional e a qualidade de vida após a interrupção do estímulo elétrico. Acreditamos que um protocolo mais curto pode melhorar a adesão do paciente ao programa de reabilitação, o que é um problema do dia a dia nesses pacientes.

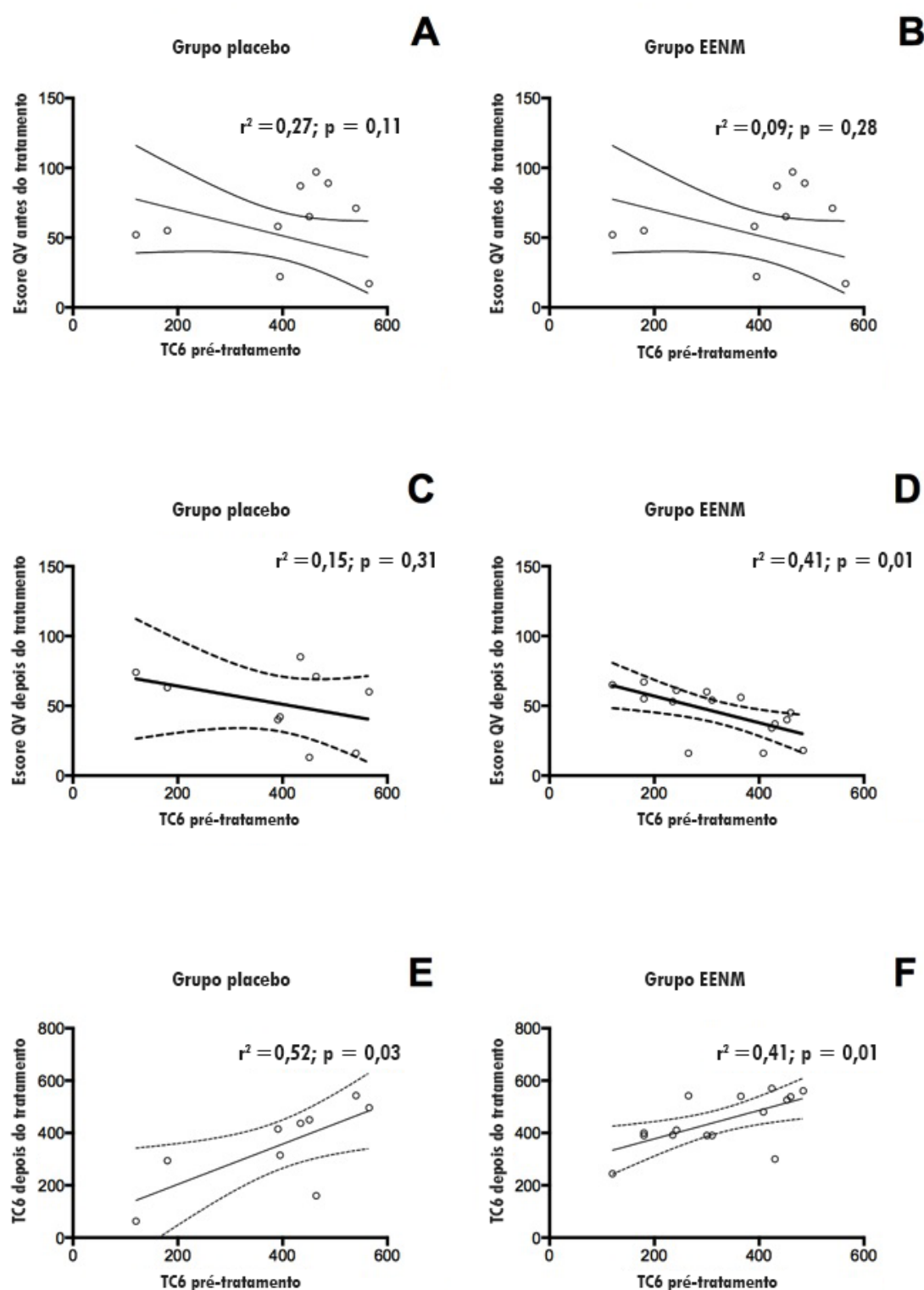
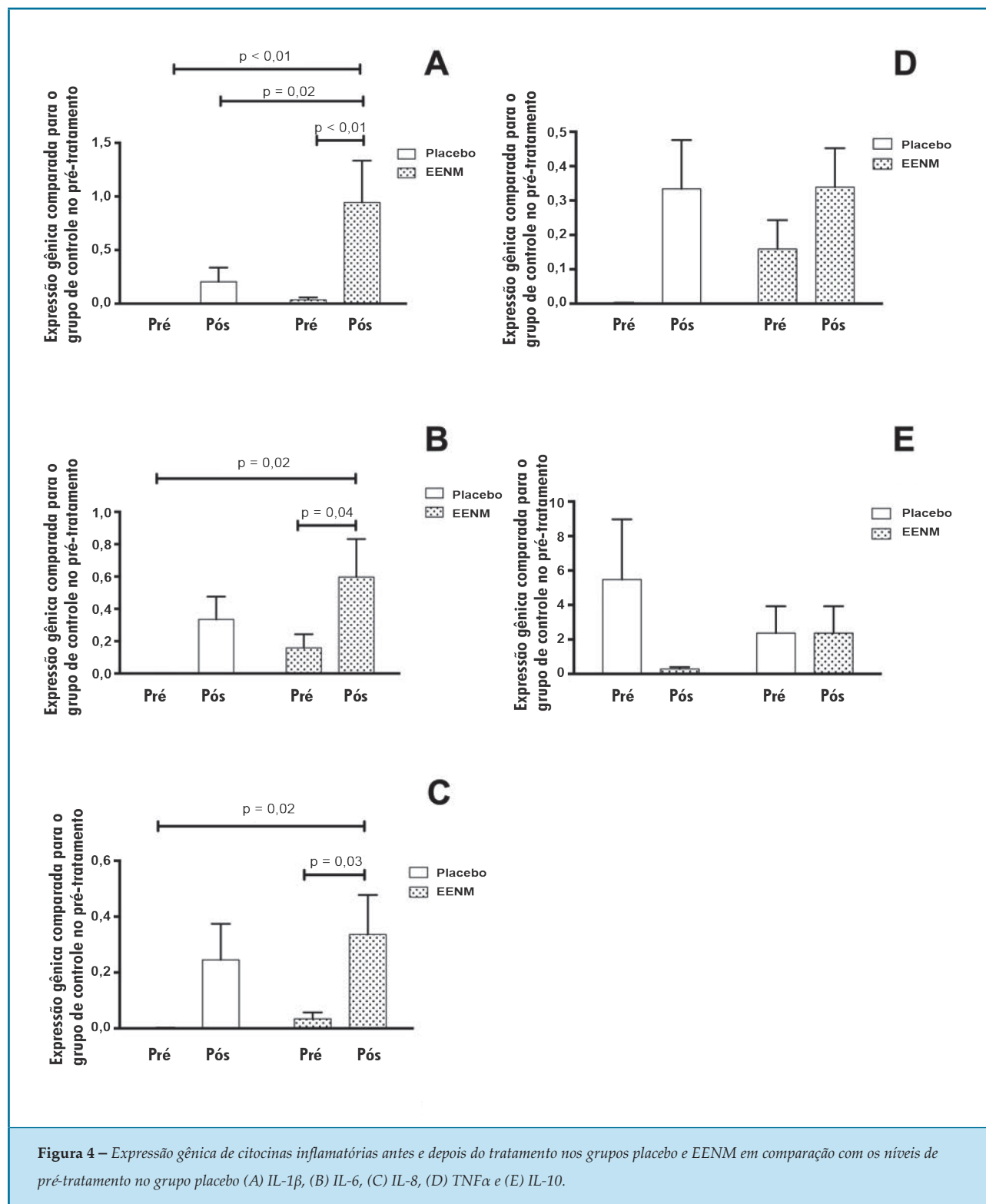


Figura 3 – Correlações entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida (QV) nos grupos placebo (A, C, E) e EENM (B, D, F).



Estudos prévios utilizaram comumente 8 eletrodos em cada membro para a aplicação da EENM.^{2,3} Utilizando um protocolo de EENM mais intenso de 8 eletrodos adesivos aplicados por 30 minutos/dia, 5 dias/semana por

6 semanas, Parissis et al.,² relataram melhora na QV e capacidade funcional, estado emocional e função endotelial em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica estável (classe II ou III da NYHA).²

Em nosso estudo pudemos observar resultados similares em relação à QV e capacidade funcional (III ou IV NYHA) nos pacientes submetidos à EENM com um protocolo menos intenso, com 1 par de eletrodos adesivos aplicados por 50 minutos/dia, 2 dias/semana por 7 semanas. Banerjee et al.,³⁰ observaram aumentos na distância percorrida no TC6 e VO2 após 8 semanas de treinamento com EENM em pacientes com ICC. Utilizaram um protocolo de estimulação mais complexo, composto de eletrodos adesivos aplicados em mais de um grupo muscular (quadríceps, isquiotibiais, panturrilhas e músculos glúteos).³⁰ Outros autores também demonstraram resultados similares ao presente manuscrito quanto à capacidade funcional após o treinamento com protocolo mais intenso de EENM, tais como 5 dias/semana durante 30 a 60 minutos/dia ao longo de 5 a 8 semanas.^{13,31,32}

Vários artigos demonstraram uma melhora da QV após a EENM, avaliada por diferentes questionários, como o Inventário de Depressão de Beck, a Escala de Depressão de Auto-Rating de Zung¹² e o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City¹². A LHFQ, que foi utilizada no presente estudo,²⁶ está sendo cada vez mais aplicada para a avaliação da QV em pacientes com ICC.^{8,13,33} Muitos estudos observaram melhora na QV após aplicação de protocolos com EENM.^{2,7,8}

O escore de QV parece melhorar com EENM e programas de exercícios aeróbicos de baixa intensidade; contudo, a durabilidade destes efeitos não tem sido frequentemente relatada. Descobrimos que os índices de QV retornam até níveis próximos da linha de base em 1 mês após a conclusão do protocolo. Os pacientes que caminharam distâncias mais longas durante o TC6 antes do tratamento com EENM apresentaram maior probabilidade de ter melhores pontuações de QV imediatamente após a conclusão do protocolo EENM no grupo EENM. No entanto, os valores de TC6 e QV pré-tratamento não estavam correlacionados entre si em nenhum dos grupos. Esses achados apoiam o uso do TC6 como uma ferramenta útil para avaliar a QV após o tratamento com EENM neste subconjunto de pacientes. Vários estudos têm relatado melhorias da distância percorrida no TC6 e escore QV após EENM, mas, em nosso conhecimento, uma relação entre ambos não foi relatada.^{7,33}

Alguns relatos têm demonstrado efeitos favoráveis de exercícios aeróbicos e isométricos sobre a modulação inflamatória em indivíduos saudáveis³⁴ e pacientes com paraplegia ou doença reumática.³⁵ Em pacientes com

ICC, os dados referentes ao perfil inflamatório após qualquer protocolo de exercício físico são mais escassos.³⁶ Em geral, parece que a atividade física pode diminuir os níveis séricos de TNF, com pouco ou nenhum efeito nos níveis séricos de IL-6 e IL-10.³⁹ Além disso, poucos artigos avaliaram o efeito da EENM sobre o perfil inflamatório. Em estudo realizado por Vivodtzev et al.,³⁷ com pacientes com DPOC grave, não descreveram alterações nos níveis séricos de TNF, IL-6, proteína C reativa (CRP) ou fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) após 6 semanas de aplicação de EENM em músculos quadríceps e panturrilha. Outro trabalho estudando pacientes com ICC em classe funcional II ou III e que avaliou a função endotelial e a resposta imune após a terapia com EENM por 5 dias/semana durante 6 semanas²⁶ observou níveis diminuídos de TNF, molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM) e de adesão celular vascular solúvel (sVCAM-1) entre antes e depois do tratamento com EENM. Curiosamente, não foram observadas diferenças nos níveis séricos de IL-6 no grupo placebo ou EENM.

O presente trabalho é o primeiro a descrever a expressão gênica de leucócitos periféricos, que pode se assemelhar ao perfil inflamatório, antes e após o tratamento com EENM. Utilizando um protocolo de EENM mais curto, observou-se níveis de expressão gênica aumentados de IL-6, IL-1 β e IL-8. Medir a expressão gênica por leucócitos periféricos é um método útil e confiável para avaliar doenças, tais como asma e doenças sazonais.^{38,39} A expressão aumentada do gene observado dessas citocinas pode representar uma resposta ao estresse local causado pelo EENM, que é semelhante ao estresse causado pelo exercício físico intenso.^{40,41} O exercício crônico pode diminuir a resposta inflamatória. No entanto, no presente estudo é difícil avaliar se houve efeitos crônicos a partir da estimulação aguda. É possível dizer que o EENM modula a resposta inflamatória, mas não podemos dizer se a aumenta ou diminui.

Nenhum estudo anterior acompanhou pacientes durante 1 mês após a conclusão do protocolo EENM. Surpreendentemente, observou-se que os efeitos benéficos observados imediatamente após a conclusão do EENM não eram permanentes. A capacidade funcional e os escores de QV retornaram aos valores basais após 1 mês do término do protocolo de EENM. Esses achados encorajam o uso de outras estratégias ao implementar o protocolo de EENM mais curto.

No entanto, o aspecto mais importante do nosso protocolo mais curto é que poderia facilitar o acesso a um programa de reabilitação diferente. O protocolo é composto de apenas duas sessões por semana e não causa fadiga ou dispneia comparável à terapia convencional (isto é, treinamento aeróbico). Esses fatores podem estimular a aderência ao tratamento e produzir resultados equivalentes a protocolos de EENM ou protocolos de treinamento aeróbico mais intensos.^{12,30,32,42-45}

Embora os presentes achados sejam motivadores, devemos considerar algumas limitações do estudo. Como um estudo prospectivo, mantivemos aderência ao sorteio de randomização antes do início da pesquisa. A randomização gerou blocos de grupos estudados e não uma única seleção de pacientes. Este estudo incluiu um número relativamente pequeno de pacientes com um tamanho de grupo diferente, embora a maioria dos estudos sobre o mesmo tema tenha registrado números semelhantes.^{6,12,13,26,31,32} Observamos eventos negativos mais frequentes no grupo de tratamento comparado ao grupo de placebo após o término do período de treinamento. Não é possível excluir se está relacionado ao término do protocolo ou à randomização. É importante ressaltar que não há dados na literatura avaliando pacientes após o término do período de treinamento e este é o primeiro trabalho que tenta mostrar essas informações. No entanto, parece importante manter uma atenção especial sobre os pacientes após o término do período de protocolo de estimulação elétrica. Além disso, alguns pacientes descontinuaram o tratamento antes da conclusão do protocolo devido a transplante cardíaco ou morte.

Conclusão

O uso de um protocolo de EENM mais simples melhora a QV e a capacidade funcional de pacientes com IC grave.

Referências

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Esc Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the Esc (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
2. Parissis J, Karavidas A, Farmakis D, Papoutsidakis N, Matzaraki V, Arapi S, et al. Efficacy and safety of functional electrical stimulation of lower limb muscles in elderly patients with chronic heart failure: a pilot study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):831-6.
3. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, Vaes AW, Wouters EF, Spruit MA. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with copd and quadriceps muscle weakness: results from the Dices Trial. *Thorax*. 2014;69(6):525-31.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Esc Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (Hfa) of the Esc. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(2):158.

A melhora clínica desses pacientes foi acompanhada pelo aumento da expressão gênica de algumas citocinas nos leucócitos periféricos. Este tratamento modificado pode ser uma alternativa interessante para reabilitação física nestes pacientes muito doentes, e pode fornecer resultados semelhantes em comparação com os demais protocolos descritos na literatura.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sacilotto MCB, Lavagnoli CFR, Petrucci Junior O. Obtenção de dados: Sacilotto MCB, Lavagnoli CFR, Vilarinho KAS, Oliveira ESB, Carvalho DD, Oliveira PPM, Coelho-Filho OR, Petrucci Junior O. Análise e interpretação dos dados: Sacilotto MCB, Vilarinho KAS, Carvalho DD, Petrucci Junior O. Análise estatística: Sacilotto MCB, Petrucci Junior O. Obtenção de financiamento: Petrucci Junior O. Redação do manuscrito: Sacilotto MCB, Carvalho DD, Petrucci Junior O. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sacilotto MCB, Silveira-Filho LM, Vilarinho KAS, Carvalho DD, Oliveira PPM, Petrucci Junior O.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maria Carolina Basso Sacilotto pela Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

5. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*.2011;58(6):561-9.
6. Deboeck G, Muylem AV, Vachier JL, Naeije R. Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects. *Eur J Prev Cardiol*.2013;21(8):997-1003.
7. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*.2013;167(1):80-6.
8. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*.2014;175(2):352-7.
9. Paulson TA, Bishop NC, Smith BM, Goosey-Tolfrey VL. Inflammation-mediating cytokine response to acute handcycling exercise with/ without functional electrical stimulation-evoked lower-limb cycling. *J Rehabil Res Dev*.2014;51(4):645-54.
10. Scott JP, Sale C, Greeves JP, Casey A, Dutton J, Fraser WD. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. *Med Sci Sports Exerc*.2011;43(12):2297-306.
11. Nuhr MJ. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*.2004;25(2):136-43.
12. Karavidas A, Parissis JT, Matzaraki V, Arapi S, Varounis C, Ikonomidis I, et al. Functional electrical stimulation is more effective in severe symptomatic heart failure patients and improves their adherence to rehabilitation programs. *J Card Fail*.2010;16(3):244-9.
13. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*.2013;166(4):760-7.
14. Sbruzzi G, Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, et al. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2010;17(3):254-60.
15. Ward AR, Oliver WG, Buccella D. Wrist extensor torque production and discomfort associated with low-frequency and burst-modulated kilohertz-frequency currents. *Phys Ther*.2006;86(10):1360-7.
16. Dantas LO, Vieira A, Siqueira Jr AL, Salvini TF, Durigan JL. Comparison between the effects of 4 different electrical stimulation current waveforms on isometric knee extension torque and perceived discomfort in healthy women. *Muscle Nerve*.2015;51(1):76-82.
17. Bellew JW, Beiswanger Z, Freeman E, Gaerte C, Trafton J. Interferential and burst-modulated biphasic pulsed currents yield greater muscular force than russian current. *Physiother Theory Pract*. 2012;28(5):384-90.
18. Broderick BJ, Kennedy C, Breen PP, Kearns SR, O. Laighin G. Patient tolerance of neuromuscular electrical stimulation (eenm) in the presence of orthopaedic implants. *Med Eng Phys*.2011;33(1):56-61.
19. Ward AR, Robertson VJ. Sensory, motor, and pain thresholds for stimulation with medium frequency alternating current. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3):273-8.
20. Bennie SD, Petrofsky JS, Nisperos J, Tsurudome M, Laymon M. Toward the optimal waveform for electrical stimulation of human muscle. *Eur J Appl Physiol*.2002;88(1-2):13-9.
21. Baker LL, Bowman BR, McNeal DR. Effects of waveform on comfort during neuromuscular electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res*. 1988(233):75-85.
22. Bowman BR, Baker LL. Effects of waveform parameters on comfort during transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *Ann Biomed Eng*.1985;13(1):59-74.
23. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol*.2010;110(2):223-34.
24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*.2002;166(1):111-7.
25. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*.2009;93(1):39-44.
26. Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2006;13(4):592-7.
27. McDermott MM, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, Kibbe MR, Ferrucci L. Six-minute walk is a better outcome measure than treadmill walking tests in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. *Circulation*.2014;130(1):61-8.
28. Laufer Y, Shtraker H, Elboim Gabizon M. The effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation in subjects with knee osteoarthritis: a 3-month follow-up study. *Clin Interv Aging*.2014;9:1153-61.
29. Banerjee P. Electrical muscle stimulation for chronic heart failure: an alternative tool for exercise training?. *Curr Heart Fail Rep*.2010;7(2):52-8.
30. Banerjee P, Caulfield B, Crowe L, Clark AL. Prolonged electrical muscle stimulation exercise improves strength, peak VO2, and exercise capacity in patients with stable chronic heart failure. *J Card Fail*.2009;15(4):319-26.
31. Deley G, Eicher JC, Verges B, Wolf JE, Casillas JM. Do low-frequency electrical myostimulation and aerobic training similarly improve performance in chronic heart failure patients with different exercise capacities?. *J Rehabil Med*.2008;40(3):219-24.
32. Deley G, Kervio G, Verges B, Hannequin A, Petitdant MF, Salmi-Belmiouh S, et al. Comparison of low-frequency electrical myostimulation and conventional aerobic exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2005;12(3):226-33.
33. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*.2013;167(4):1502-7.
34. Wethal T, Roysland R, Torbjorn O, Kjekshus J. Exercise induced vasodilation in healthy males; a marker of reduced endothelial function. *Scand Cardiovasc J*.2015;49(3):123-9.
35. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*.2015;11(2):86-97.
36. Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):110-4.
37. Vivodtzev I, Debigar R, Gagnon P, Maingury V, Saey D, Dub A, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest*. 2012;141(3):716-25.
38. Kozmus CE, Potocnik U. Reference genes for real-time qPCR in leukocytes from asthmatic patients before and after anti-asthma treatment. *Gene*. 2015;570(1):71-7.
39. Goldinger A, Shakhbazov K, Henders AK, McRae AF, Montgomery GW, Powell JE. Seasonal effects on gene expression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126995.
40. Wlec SS, Clanton TL. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ. *Exp Physiol*. 2013;98(2):359-71.
41. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman DC. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev*.2015;21:8-25.
42. Youssef MK. The impact of neuromuscular electric stimulation versus aerobic exercise in rehabilitation of patients with chronic heart failure. *J Arab Soc Med Res*. 2014;9(1):40-7.
43. Devereux S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukias A, Driva M, et al. Comparison of muscle functional electrical stimulation to conventional bicycle exercise on endothelium and functional status indices in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1621-5.
44. Dobsak P, Novakova M, Fiser J, Siegelova J, Balcarkova O, Spinarova L, et al. Electrical stimulation of skeletal muscles an alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *Int Heart J*. 2006;47(3):441-53.
45. Harris S, LeMaitre JP, Mackenzie G, Fox KA, Denvir MA. A randomized study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24(9):871-8.

ARTIGO ORIGINAL

Pacientes Cirróticos com Escore Child-Pugh C Apresentam Intervalos QT mais Longos*Cirrhotic Patients with Child-Pugh C Have Longer QT Intervals*

Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi, Matheus de Castro Abi-Ramia Chimelli, Raíssa Pereira Cysne, Thais Guaraná, Cláudio Tinoco Mesquita, Luís Otávio Mocarzel

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento e objetivos: A cardiomiopatia cirrótica tem sido usada para descrever a disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos sem doença cardíaca estrutural prévia. Além disso, o prolongamento do intervalo QT é uma das alterações cardíacas mais importantes relacionadas à cirrose. Estudos prévios sugerem que o prolongamento QT está associado com uma taxa de mortalidade mais alta em pacientes cirróticos. O objetivo deste estudo foi analisar intervalos QTs segundo a gravidade da cirrose, medida pela classificação Child-Pugh.

Materiais e métodos: Em um estudo transversal, um total de 67 pacientes com cirrose não alcoólica submeteu-se à avaliação clínica e eletrocardiográfica. A gravidade da cirrose foi classificada de acordo com o escore Child-Pugh. O intervalo QT foi medido por um eletrocardiograma de 12 derivações.

Resultados: Os intervalos QTs foram mais longos em pacientes no grupo Child-Pugh C que nos grupos Child-Pugh A e B (459 ± 33 vs 436 ± 25 e 428 ± 34 ms, respectivamente, $p = 0,004$). Houve uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com escore Child-Pugh ≥ 7 ($r = 0,50$; $p < 0,05$) e intervalos QT ≥ 440 ms ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Conclusão: O presente estudo mostrou que pacientes com cirrose Child-Pugh C apresentam intervalos QTs mais longos, o que reforçou a relação entre a gravidade da cirrose e achados eletrocardiográficos da cardiomiopatia cirrótica. Além disso, esse resultado foi encontrado em pacientes sem sintomas cardíacos, o que destacou a importância de um método simples e não invasivo, como o eletrocardiograma, para identificar pacientes cirróticos com cardiomiopatia. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)496-503)

Palavras-chave: Cardiomiopatias, Cirrose Hepática / mortalidade, Síndrome do QT Longo, Eletrocardiografia / métodos.

Abstract

Background and aims: Cirrhotic cardiomyopathy has been used to describe chronic cardiac dysfunction in cirrhotic patients with no previous structural heart disease. Additionally, QT prolongation is one of the most important cardiac alterations related to cirrhosis. Previous studies suggest that QT prolongation is associated with a higher mortality rate among cirrhotic patients. The aim of this study was to analyze QT intervals according to cirrhosis severity as measured by the Child-Pugh classification.

Materials and methods: In a cross-sectional study, a total of 67 patients with nonalcoholic cirrhosis underwent clinical and electrocardiographic evaluation. Cirrhosis severity was classified according to the Child-Pugh score. The QT interval was measured by a 12-lead electrocardiogram.

Results: The QT intervals were longer in patients in the Child-Pugh C group than those in the Child-Pugh A and B groups (459 ± 33 vs 436 ± 25 and 428 ± 34 ms, respectively, $p=0.004$). There was a positive correlation between the QT interval and the Child-Pugh score in individuals with Child-Pugh scores ≥ 7 ($r=0.50$, $p<0.05$) and QT intervals ≥ 440 ms ($r=0.46$, $p<0.05$).

Conclusion: The present study showed longer QT intervals in patients with Child-Pugh C cirrhosis, which reinforced the relationship between the severity of cirrhosis and electrocardiographic findings of cirrhotic cardiomyopathy. Moreover, this finding emerged in patients with no cardiac symptoms, which highlighted the importance of a simple and noninvasive method (ECG) to identify cirrhotic patients with cardiomyopathy. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)496-503)

Keywords: Cardiomyopathies; Liver Cirrhosis / mortality; Long QT Syndrome; Electrocardiography / methods.

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

Correspondência: Pedro Gemal Lanzieri

Departamento de Clínica Médica (MMC), Hospital Universitário Antônio Pedro
Rua Marquês do Paraná, 303, 6º andar, CEP: 24033-900. Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: pedrogemal@id.uff.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20170084

Artigo recebido em 25/11/2016; revisado em 05/04/2017, aceito em 10/05/2017

Introdução

A cirrose hepática é um processo patológico progressivo caracterizado por fibrose e regeneração nodular. A cirrose pode ser causada por uma variedade de causas bem conhecidas, tais como infecção pelo vírus da hepatite (hepatite B e C), drogas (incluindo álcool), doenças autoimunes, doenças genéticas, e esteatose hepática não alcoólica. Além do dano hepático, os pacientes cirróticos também apresentam disfunção renal, pulmonar, hemodinâmica, e cardíaca que aumentam a morbimortalidade.¹

A cardiomiopatia cirrótica tem sido usada para descrever a disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos sem doença cardíaca estrutural prévia.¹ A condição é definida pela presença de uma ou mais destas alterações: função sistólica normal ou aumentada em repouso, mas baixa resposta contrátil ao estresse; disfunção diastólica; anormalidades estruturais nas câmaras cardíacas; e alterações eletrofisiológicas.² Tais anormalidades ocorrem em graus variados em até 50% dos pacientes cirróticos.³

A maioria dos pacientes com cardiomiopatia cirrótica são assintomáticos e, por isso, são importantes exames complementares para identificá-los.¹ A eletrocardiografia (ECG) é um método de baixo custo, não invasivo, que pode auxiliar na identificação de pacientes com cardiomiopatia cirrótica. O prolongamento do intervalo QT é uma das principais alterações cardíacas relacionadas à cirrose, e facilmente determinado por ECG. Um intervalo QT prolongado está associado com uma taxa de mortalidade mais elevada entre pacientes com doença hepática crônica.⁴ Em um estudo sobre prolongamento do QT, a taxa de sobrevida foi significativamente mais baixa em pacientes com intervalos QTs maiores que 440 ms que em pacientes com intervalos QTs mais curtos. No mesmo estudo, durante um acompanhamento de 19 meses (mediana), os pacientes cirróticos que morreram apresentavam intervalos QTs mais longos que aqueles que sobreviveram (463 ± 7 versus 435 ± 3 ms, $p < 0.001$).⁵ A maioria dos estudos prévios incluiu pacientes com cirrose de etiologia alcoólica.^{2,6,7} Uma vez que o álcool pode ter uma toxicidade cardíaca direta, é importante estudar intervalos de QT em pacientes com cirrose não alcoólica. O objetivo deste estudo foi analisar os intervalos QT em pacientes com cirrose não alcoólica, segundo a gravidade da cirrose estimada pela classificação de Child-Pugh.

Materiais e Métodos

População

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de cirrose de nossa instituição. O critério de inclusão foi diagnóstico prévio de cirrose confirmado por histopatologia, características clínicas e/ou elastografia hepática transitória. Excluímos pacientes com cirrose alcoólica, distúrbios eletrolíticos nos últimos três meses, angina, dispneia aos esforços, palpitações, síncope e/ou doença cardíaca estrutural prévia (incluindo fibrilação atrial, infarto do miocárdio, doença valvar, insuficiência cardíaca e/ou bloqueio completo do ramo esquerdo). Todos os pacientes concordaram em participar mediante termo de consentimento por escrito. O comitê de ética do hospital aprovou o estudo (CAAE 3844813.5.0000.5243).

Delineamento do estudo

Este foi um estudo de delineamento transversal. Em uma mesma visita, os pacientes submeteram-se a uma avaliação clínica, ECG, e cálculo do score Child-Pugh.⁸ O escore Child-Pugh foi usado para dividir os pacientes em grupos A, B e C. Uma análise post hoc foi utilizada para comparar as etiologias da cirrose entre pacientes recebendo betabloqueadores e pacientes sem tratamento com betabloqueadores. Dados laboratoriais foram coletados de prontuários médicos, e aqueles realizados há mais de três meses do estudo foram excluídos da análise. Os pacientes foram submetidos a ECG de 12 derivações usando o aparelho Eletrotouch EP-3 (Philips Dixtal, São Paulo, Brasil) e velocidade do papel de 25 mm/s. O intervalo QT foi medido manualmente do início da onda Q (ou onda R na ausência da onda Q) até o final da onda T em todas as 12 derivações. O final da onda T foi definido como o ponto de retorno ao T-P basal ou como o nadir da curva entre a onda T e a onda U quando ondas U estavam presentes. Foram excluídas derivações em que não foi possível determinar o final da onda T, derivações com onda T de baixa amplitude, e derivações isoeletricas. Três batimentos sinusais consecutivos foram medidos por derivação, e calculado o intervalo QT médio. O maior intervalo QT médio em qualquer uma das 12 derivações foi obtido de cada paciente. As medidas foram feitas por um único observador cego quanto à classificação Child-Pugh. Além disso, o intervalo QT foi corrigido de acordo com a frequência cardíaca (intervalo RR) usando as fórmulas de Bazett e de Fridericia

($QTc = QT / \sqrt{RR}$ e $QTc = QT / 3\sqrt{RR}$, respectivamente).^{9,10} Ambas as fórmulas foram previamente utilizadas no estudo do prolongamento do QT em pacientes cirróticos, sem diferença significativa entre elas.¹¹

Análise estatística

Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. Os parâmetros com distribuição normal são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. Os outros parâmetros são apresentados em mediana $\pm$ intervalo interquartil (25-75). Comparações entre os três grupos foram realizadas pela ANOVA (paramétrico) ou Kruskal-Wallis (não paramétrico), e o teste de Tukey HSD foi usado para análise dos subgrupos. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Nós estimamos o tamanho da amostra com base em estudos prévios sobre intervalos QT em populações similares. Assumindo um erro alfa de 5% e um desvio padrão de 35 ms, incluímos 11 pacientes em cada grupo, com poder de 80% para detectar uma diferença de 45 ms nos intervalos QT entre os grupos.¹² A significância estatística foi determinada por um α de 0,05. Utilizamos o programa Statistica 12 (Statsoft, Tulsa, EUA) para o gerenciamento dos dados e análise estatística.

Resultados

No total, 67 pacientes foram incluídos por amostragem consecutiva, e classificados de acordo com o escore Child-Pugh (Tabela 1). A infecção por vírus da hepatite foi a etiologia mais comum em todos os grupos, representando 71,6% da amostra total. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais são apresentados na Tabela 1.

Os intervalos QT foram mais longos nos pacientes do grupo Child-Pugh C (Figura 1). Não houve diferenças entre as fórmulas de Bazett e de Fridericia de correção de QT (dados não apresentados). As diferenças entre os grupos persistiram quando analisamos os subgrupos por etiologia viral. Outras etiologias tinham muito poucos pacientes para uma análise estatística. No subgrupo de pacientes recebendo betabloqueadores, os intervalos QT também foram prolongados no grupo Child-Pugh C (Figura 2). Além disso, houve uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh nos pacientes com escore de Child-Pugh ≥ 9 ($r = 0,50$; $p < 0,05$) (Figura 3). Nos indivíduos com intervalos QT ≥ 440 ms, também houve correlação entre o escore de Child-Pugh e o intervalo QT ($r = 0,46$; $p < 0,05$) (Figura 4).

Discussão

O presente estudo mostrou que pacientes cirróticos Child-Pugh C apresentam um intervalo QT mais longo, o que reforça a ideia de uma relação entre a gravidade da cirrose e achados ecocardiográficos na cardiomiopatia cirrótica. Outros estudos relataram resultados similares, destacando a importância de um método simples e não invasivo (ECG) para identificar pacientes cirróticos com cardiomiopatia.^{1,11,12}

Apesar de não ter sido totalmente elucidado, o mecanismo do prolongamento dos intervalos QT é atribuído a alterações autonômicas causadas pela cirrose.¹⁴ O intervalo QT dura do início da ativação do miocárdio ventricular até o final da última repolarização ventricular. Assim, os intervalos QT podem estar prolongados devido a um atraso na ativação ou a um prolongamento do complexo processo de repolarização. A repolarização, em si, poderia estar prolongada devido a distúrbios eletrolíticos ou doença cardíaca prévia.⁷ Em nosso estudo, optamos por excluir pacientes com essas condições de modo que o prolongamento do QT poderia ser atribuído unicamente à disfunção autonômica causada pela cirrose. Ainda, reduções no volume sanguíneo circulante e a circulação hiperdinâmica aumentam as atividades do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento do débito cardíaco e a redução da resistência vascular resultantes podem levar ao remodelamento do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda, causando disfunção sistólica e diastólica e, assim, cardiomiopatia. A hiperatividade do sistema nervoso simpático também contribui à disfunção miocárdica devido a um aumento nos níveis de citocinas inflamatórias, tais como interleucina-1b, interleucina-6, e fator de necrose tumoral alfa.¹³

Outros fatores associados com intervalos QT prolongados na cirrose são gravidade da doença, níveis de ácido úrico, e etiologia alcoólica.¹² A maioria de nossos pacientes apresentaram infecção por vírus da hepatite como causa da cirrose, e este subgrupo também mostrou prolongamento do intervalo QT em pacientes cirróticos Child-Pugh. Ainda, pacientes com cirrose mais grave apresentaram uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh. Uma vez que o álcool é diretamente tóxico aos miócitos, optamos também por excluir pacientes com cirrose alcoólica do presente estudo.¹³ Contudo, estudos prévios sobre cirrose alcoólica observaram prolongamento do intervalo QT em pacientes com cirrose Child C.^{2,14} Em relação às alterações eletrolíticas, os níveis de potássio, cálcio e magnésio foram

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais basais de 67 pacientes com cirrose não alcoólica por classificação Child-Pugh

	A (n = 36)	B (n = 20)	C (n = 11)	Valor p
Idade	58 ± 11	58 ± 13	61 ± 9	0,828
Homens/ mulheres (n)	72% (26) / 28% (10)	50%(10) / 50% (10)	27% (3) / 63% (8)	0,255
Etiologia (n)				
Viral	78% (28)	70% (14)	55% (6)	0,408
Autoimune	17% (6)	10% (2)	9% (1)	0,770
Medicamentosa	3% (1)	0	0	0,675
Biliar	0	10% (2)	0	0,100
NASH	3% (1)	5% (1)	9% (1)	0,576
Criptogênica	0	5% (1)	27% (3)	0,016 ^a
Betabloqueador (n)	30% (11)	75% (15)	27% (3)	0,228
Espironolactona (n)	8% (3)	45% (9)	54% (6)	0,265
Diuréticos (n)	33% (12)	55% (11)	27% (3)	0,237
TFGe (ml/ min)	77 ± 24	78 ± 26	87 ± 33	0,590
Bilirrubina Total (μmol/l)	24,7 ± 11,6	41,5 ± 29,7	43,4 ± 7,8	0,002 ^a
INR	1,19 ± 0,14	1,33 ± 0,17	1,70 ± 0,18	< 0,001 ^a
K sérico (mEq/L)	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3	0,551
Mg sérico (mEq/L)	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,6	1,8 ± 0,2	0,974
Ca sérico (mEq/L)	8,2 ± 0,4	8,4 ± 0,5	8,0 ± 0,3	0,606
Na sérico (mEq/L)	139 ± 2	139 ± 2	134 ± 6	0,001 ^a
Valores em média ± desvio padrão ou distribuição de frequência, ou outro especificado. NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; INR, razão normalizada internacional. ^a p < 0,05, teste t de Student (variáveis contínuas) ou teste do qui-quadrado (variáveis categóricas).				

similares entre os grupos. A hiponatremia observada no grupo Child-Pugh C era esperada nesses pacientes e não era grave.¹¹ Acreditamos que a hiponatremia não tenha influenciado o prolongamento do QT nos pacientes com cirrose Child-Pugh C.

Em um estudo com 38 pacientes cirróticos (50% homens), Mozos et al.¹² mostraram que os valores QT corrigidos foram maiores nos pacientes cirróticos Child-Pugh C (Child-Pugh A: 462 ± 25 ms, Child-Pugh B: 493 ± 62 ms e Child-Pugh C: 520 ± 45 ms, p < 0,001). Genovesi et al.⁶ também observaram que pacientes Child-Pugh C apresentaram intervalos QT mais elevados. Em um estudo com 409 pacientes cirróticos, Bal et al.⁷ relataram intervalo QT corrigido mais elevado no grupo Child-Pugh C que no grupo Child-Pugh B

(451 ± 43 vs 434 ± 31 ms, p < 0.001). Apesar de idades e sexo similares, o QT corrigido médio em nosso estudo foi mais baixo que no estudo de Mozos et al.¹² e similar aos resultados apresentados por Genovesi et al.⁶ e Bal et al.⁷ A exclusão da etiologia alcoólica e a inclusão dos pacientes recebendo betabloqueadores podem explicar as diferenças observadas no QT corrigido em valores absolutos. Esses estudos, principalmente, reforçaram a ideia de que pacientes Child-Pugh C devem ser monitorados quanto ao prolongamento QT.

O uso de betabloqueadores reduz os intervalos QT, bem como a pressão portal e a resposta hiperdinâmica em pacientes cirróticos.^{13,14} Portanto, essa medicação foi indicada à maioria dos pacientes nos grupos Child-Pugh B e C como profilaxia ao sangramento varicoso.¹⁵⁻¹⁷

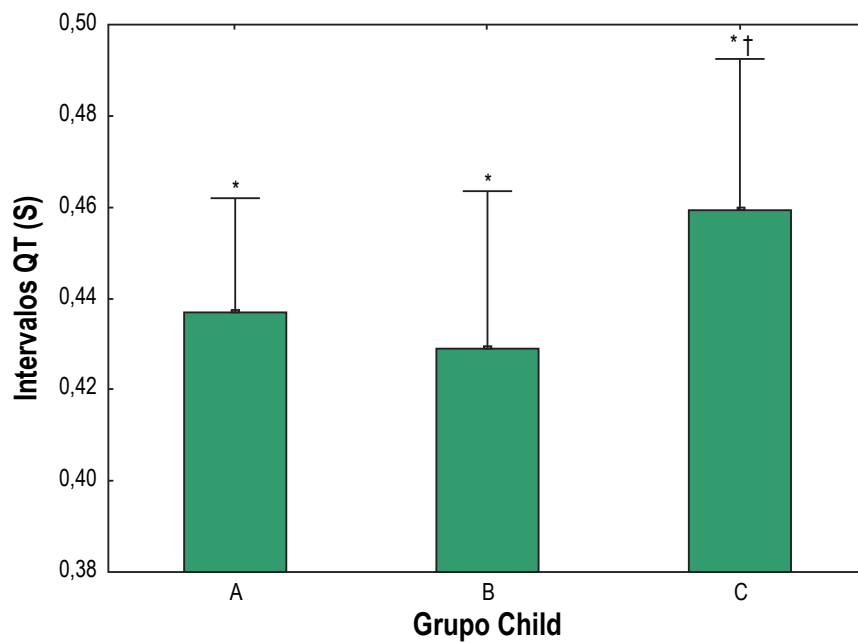


Figura 1 – Intervalos QT nos grupos Child-Pugh A, Child-Pugh B e Child-Pugh C. Intervalos QT são apresentados em média + desvio padrão. *, $p < 0,05$ pela ANOVA; †, $p < 0,05$ versus grupo Child-Pugh A pelo teste de Tukey HSD.

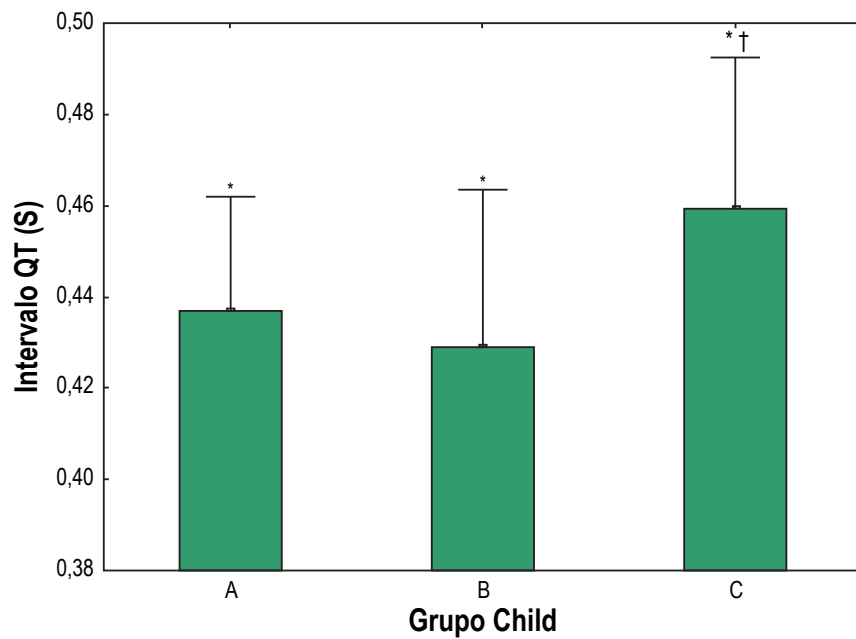


Figura 2 – Intervalo QT em pacientes usando betabloqueadores divididos em grupos Child-Pugh A, Child-Pugh B e Child-Pugh C. Intervalo QT apresentado em média + desvio padrão. *, $p < 0,05$ pela ANOVA; †, $p < 0,05$ versus grupo Child-Pugh A pelo teste de Tukey HSD.

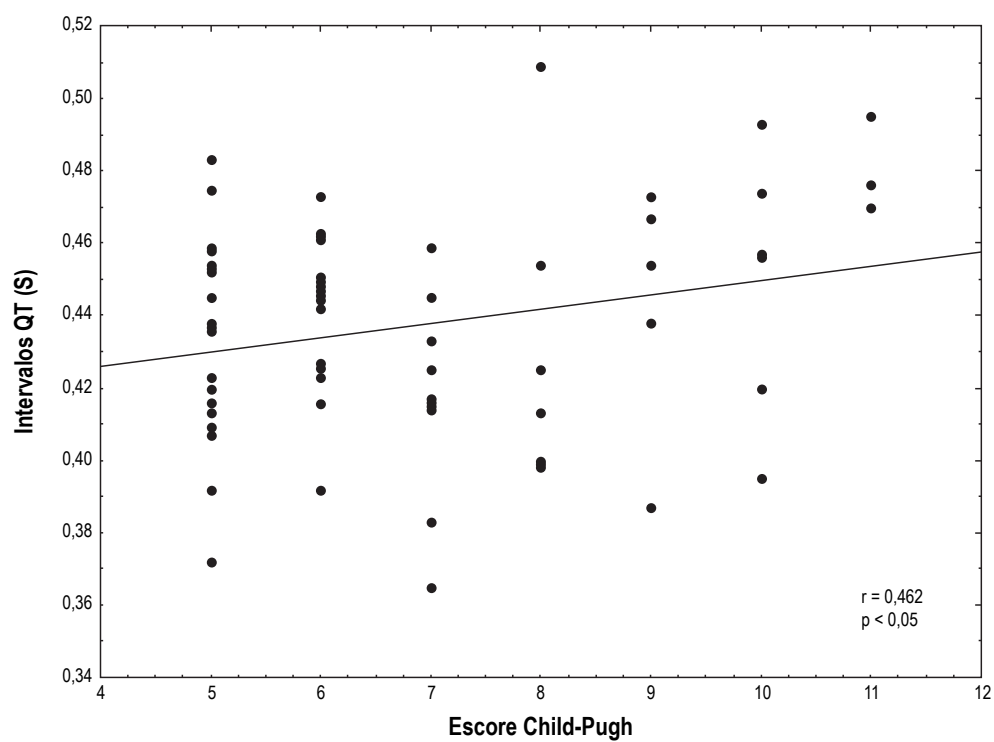


Figura 3 – Correlação entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com escore Child-Pugh ≥ 7 .

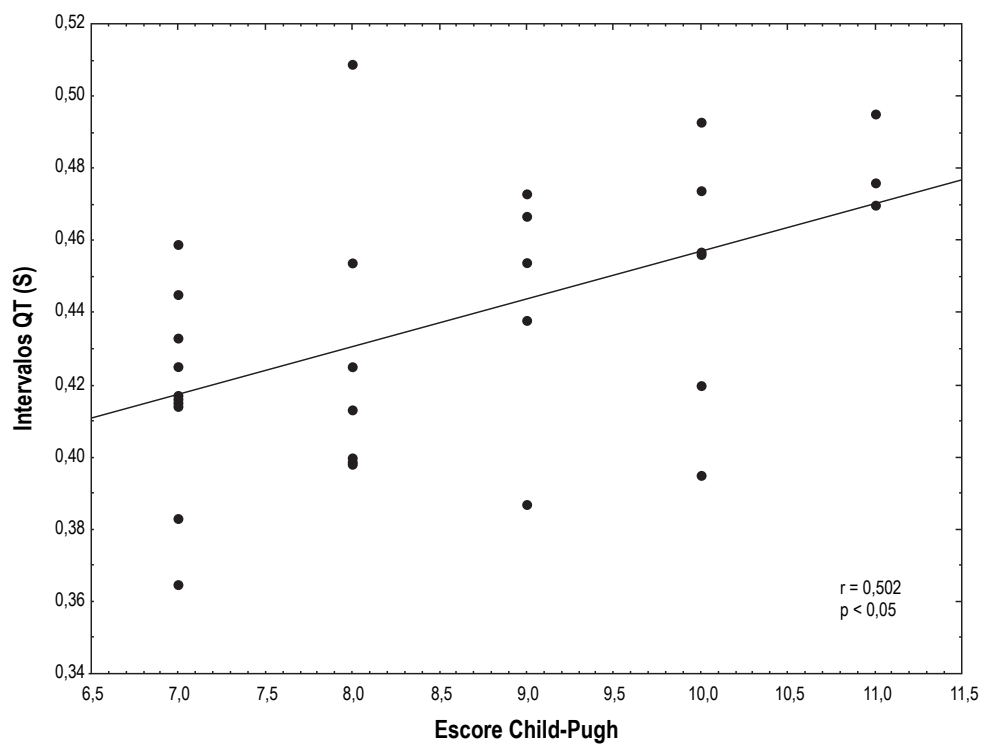


Figura 4 – Correlação entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com intervalos QT ≥ 440 ms.

A hipotensão é a causa mais comum da descontinuação de betabloqueadores em pacientes Child-Pugh C.^{16,17} A maioria dos indivíduos nos grupos Child-Pugh B e C estava recebendo betabloqueadores. Em uma análise post hoc de pacientes recebendo betabloqueadores, o intervalo QT foi mais longo no grupo Child-Pugh C que nos grupos Child-Pugh A e B. A maioria dos estudos prévios com prolongamento do QT em pacientes cirróticos excluiu o uso dessa medicação.^{2,9,10,12} Em nossa opinião, é importante mencionar pacientes usuários de betabloqueadores, uma vez que, no mundo real, a maioria dos pacientes cirróticos Child-Pugh B e C são usuários de betabloqueadores.

Uma limitação deste estudo foi o pequeno tamanho da amostra e o delineamento transversal. Assim, um estudo com uma coorte maior é necessário para confirmar nossos resultados e melhor compreender o prognóstico de um intervalo QT prolongado. Tal estudo poderia também esclarecer a relação entre a cardiomiopatia cirrótica e a gravidade da doença hepática. Além disso, a etiologia predominante de cirrose em nossos pacientes foi infecção pelo vírus C da hepatite. Estudos incluindo outras etiologias comuns da cirrose, tais como a esteatohepatite não alcoólica, são desejáveis.

Conclusão

Pacientes com cirrose não alcoólica Child-Pugh C apresentam intervalo QT mais longo que pacientes Child-Pugh A ou B. Essa diferença persiste mesmo com o uso de betabloqueadores. Assim, o exame de ECG deveria ser considerado em pacientes com cirrose não alcoólica mais grave.

Referências

1. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15492-8. PMID: 25400434. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15492.
2. Zamirian M, Tavassoli M, Aghasadeghi K. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Arch Iran Med*. 2012;15(6):375-7. PMID: 22642249. doi: 012156/AIM.0012.
3. Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol*. 2015;7(3):507-20. PMID: 25848474. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.507.
4. Kosar F, Ates F, Sahin I, Karıncaoglu M, Yildirim B. QT interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology*. 2007;58(2):218-24. PMID: 17495272. doi: 10.1177/0003319707300368.
5. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Obtenção de dados: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Análise e interpretação dos dados: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Análise estatística: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Redação do manuscrito: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Pedro Gemal Lanzieri pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27(1):28-34. PMID: 9425913. doi: 10.1002/hep.510270106.

6. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Pieruzzi F, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(12):851-9. PMID: 19076059. doi: 10.1042/CS20080325.
7. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int*. 2003;23(4):243-8. PMID: 12895263. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00909.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9. PMID: 4541913. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
9. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70. doi: 10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.

10. Fridericia L. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920;53:469-86. doi: 10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.
11. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(1):77-82. PMID: 17229304. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00622.
12. Mozos I, Costea C, Serban C, Susan L. Factors associated with a prolonged QT interval in liver cirrhosis patients. *J Electrocardiol.* 2011;44(2):105-8. PMID: 21146831. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.10.034.
13. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015;7(4):662-72. PMID: 25866603. doi: 10.4254/wjh.v7.i4.662.
14. Kim YK, Hwang GS, Shin WJ, Bang JY, Cho SK, Han SM. Effect of propranolol on the relationship between QT interval and vagal modulation of heart rate variability in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(5):1654-9. PMID: 21693252. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.02.017.
15. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1166-75. PMID: 22468079. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1166.
16. Mela M, Mancuso A, Burroughs A. Drug treatment for portal hypertension. *Ann Hepatol.* 2002;1(3):102-20. PMID: 15280809.
17. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2086-102. PMID: 17879356. doi: 10.1002/hep.21907.

ARTIGO ORIGINAL

Preditores da Indicação de Coronariografia Pós-Cintilografia Miocárdica de Perfusão

Predictors for Indication to Catheterization after Myocardial Perfusion Gated Spect

Fernanda de Oliveira Mesquita,¹ Larissa Andrade,¹ Livia Pitta,² Andrea Rocha de Lorenzo,^{1,2} Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ),¹ Centro de Diagnóstico por Imagem CDPI,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Pacientes coronariopatas portadores de disfunção ventricular esquerda apresentam maior mortalidade e por isso são os maiores beneficiados de procedimento de revascularização miocárdica. Estudo anterior demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um determinante negativo para realização de cateterismo cardíaco (CAT) após a realização de cintilografia miocárdica de perfusão (CMP).

Objetivo: Determinar os fatores clínicos e cintilográficos associados à indicação de cateterismo cardíaco em pacientes submetidos a CMP. **População:** Pacientes consecutivamente submetidos a CMP no período de março de 2008 a dezembro de 2012.

Metodologia: Todos os pacientes submetidos a CMP durante o estudo foram cadastrados num banco de dados, onde foram registrados os dados epidemiológicos, clínicos e cintilográficos (escores de perfusão e FEVE). Pacientes ou seus médicos assistentes foram contatados semestralmente por telefone para acompanhamento. Para análise estatística, foram realizadas análise univariada e selecionadas as variáveis para a inclusão em um modelo de regressão logística.

Resultados: Foram submetidos a CMP 5536 pacientes, dos quais 643 realizaram CAT após o exame. Este grupo apresenta maior prevalência do sexo masculino, hipertensos, dislipidêmicos e revascularizados previamente. Os pacientes submetidos ao CAT têm angina com mais frequência, escores de isquemia mais extensos e menor FEVE. Apenas a presença de angina (IC 95% 1,2 - 1,7; $p < 0,001$) e a extensão de isquemia (IC 95% 1,2 - 1,3; $p < 0,001$) se mostraram variáveis independentes para indicação de CAT.

Conclusão: A presença de angina e a extensão de isquemia foram os principais preditores para indicação de CAT pós-CMP enquanto a FEVE menor não foi um preditor independente. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):504-509)

Palavras-chave: Doença da Arteria Coronariana, Disfunção Ventricular Esquerda/mortalidade, Cateterismo Cardíaco, Miocárdio/diagnóstico por imagem.

Abstract

Background: Patients with coronary artery disease with left ventricular dysfunction present higher mortality and are the major beneficiaries of a myocardial revascularization procedure. A previous study showed that left ventricular ejection fraction (LVEF) is a negative determinant for cardiac catheterization (CAT) after myocardial perfusion scintigraphy (MPS).

Objective: To determine clinical and scintigraphic factors associated with cardiac catheterization (CAT) indication in patients undergoing myocardial perfusion SPECT (MPS). **Population:** Patients consecutively submitted to PMC in the period from March 2008 to December 2012.

Methods: All patients undergoing MPS during the study were recorded in a data bank, where epidemiological, clinical and scintigraphic data (perfusion scores and LVEF) were recorded. Patients or their attending physicians were contacted by phone semiannually for follow-up. For statistical analysis, univariate analyzes were performed and variables were selected for inclusion in a logistic regression model.

Results: 5536 patients were submitted to MPS, of which 643 performed CAT after the examination. This group presents a higher prevalence of males, hypertensive, dyslipidemic and previously revascularized. Patients undergoing CAT have angina more frequently, more extensive ischemia scores and lower LVEF. Only presence of angina (IC95% 1.2 - 1.7, $p < 0.001$) and extent of ischemia (95% CI 1.2 - 1.3, $p < 0.001$) were independent variables for CAT indication.

Conclusion: The presence of angina and the extent of ischemia were the main predictors for CAT post-MPS indication while lower LVEF was not an independent predictor. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):504-509)

Keywords: Coronary Diseases; Ventricular Dysfunction, Left/mortality; Cardiac Catheterization; Myocardial/diagnostic imaging.

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

Correspondência: Ronaldo de Souza Leão Lima

Rua Paissandu, 329 ap. 303 - Flamengo CEP: 22210-085. Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Email: ronlima@hotmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170078

Artigo recebido em 08/12/2016; revisado em 30/05/2017; aceito em 07/07/2017

Introdução

A Doença Arterial Crônica (DAC) é causa de elevada morbimortalidade. Estudos comprovaram que pacientes com menor fração de ejeção tem risco aumentado de mortalidade anual quando comparados aos que mantêm FEVE normal.¹⁻³ Tendo em vista o risco maior de eventos cardíacos nestes pacientes, uma análise criteriosa (área de isquemia, FEVE, idade, comorbidades, etc.) deve ser feita para avaliar o risco x benefício que as terapias^{4,5} - revascularização cardíaca (cirúrgica, percutânea) e tratamento medicamentoso - trarão aos pacientes. O subgrupo de pacientes com FEVE reduzida e DAC extensa são os maiores beneficiados pela revascularização.^{4,6,7}

Embora a capacidade física, idade, presença de outras comorbidades são fatores relacionados à sobrevida dos pacientes, os fatores prognósticos de maior importância são a extensão da isquemia e a função ventricular do ventrículo esquerdo. Estes são avaliados através da cintilografia miocárdica de perfusão sincronizada com o eletrocardiograma (Gated SPECT).

O presente estudo tem como objetivo determinar quais os principais fatores clínicos e cintilográficos associadas com a indicação de CAT em pacientes submetidos a CMP.

Metodologia

Foram avaliados 5536 pacientes adultos que foram submetidos a CMP por indicação clínica no período de março de 2008 a dezembro de 2012.

Todos os dados coletados [entre eles, dados epidemiológicos, clínicos e cintilográficos (escores de perfusão e FEVE)] foram registrados em um banco de dados e os pacientes ou seus médicos assistentes foram contatados semestralmente por telefone para o devido seguimento.

Este estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Protocolo do estudo

Foi realizado protocolo de um dia, administrando 5-6 mCi (185-222 MBq) de Tc-99m sestamibi na fase de repouso e 18-20mCi (666-740 MBq) no estresse. Inicialmente, para determinar o melhor tempo de duração na aquisição da CMP, 24 pacientes (13 homens) foram selecionados para um estudo piloto em que a aquisição total foi feita em 6 minutos no *listmode*. As imagens foram

então processadas usando de 1 a 6 minutos do tempo total de aquisição e depois analisadas por 2 experientes observadores que desconheciam o intervalo de tempo usado para reconstrução, e estes tiveram suas análises avaliadas resultando em satisfatória concordância. O protocolo do estudo, tanto para fase de estresse quanto para o repouso na CMP, foi definido então de forma consensual pelos observadores.

Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo de 1 dia, repouso/estresse, com Tc-99m sestamibi. Dez minutos após a injeção intravenosa do radiotraçador, as imagens foram adquiridas em posição supina. A segunda fase do exame foi o estresse, realizado com teste ergométrico ou farmacológico. Imediatamente após a fase de estresse as imagens em posição supina e prona começaram a ser adquiridas. A câmara CZT (*Discovery NM 530c, GE Healthcare, Haifa, Israel*) foi equipada com múltiplos colimadores pinhole e 19 detectores fixos de telureto de cádmio e zinco sendo visualizado simultaneamente 19 imagens cardíacas. Cada detector com matriz 32x32 e pixels de 5 mm de espessura (2.46x2.46mm). A estrutura do sistema permite imagens de alta definição dos volumes em 3D por todos os detectores (quality field-of-view), onde o coração do paciente tem que estar centrado. Uma vez iniciada a aquisição, não houve movimentação do detector nem do colimador.

Interpretação das imagens

Todas as imagens foram interpretadas por consenso de dois observadores experientes. O processamento foi feito através do software Evolution for Cardiac®. As imagens foram reconstruídas sem correção de atenuação ou de espalhamento. Os eixos curto e longos, vertical e horizontal, assim como mapas-polares, foram gerados e interpretados em monitor de vídeo.

Realizou-se a interpretação visual semiquantitativa dos defeitos de perfusão, utilizando modelo de 17 segmentos de acordo com as recomendações da *American Society of Nuclear Cardiology* e da *American Heart Association*.⁸ Cada segmento do miocárdio foi analisado e pontuado, por consenso de 2 observadores, de acordo com o nível de captação do radiofármaco numa escala de zero a cinco pontos (0 = perfusão normal, 1 = defeito leve, 2 = defeito moderado, 3 = defeito grave, 4 = ausência de captação). O escore de estresse somado (SSS) foi obtido somando-se os pontos dos 17 segmentos nas imagens de estresse. O escore de repouso somado (SRS),

obtido somando-se as pontuações dos 17 segmentos nas imagens em repouso e o escore de diferença somado (SDS), pela soma das diferenças entre as pontuações de esforço e repouso (SSS – SRS).

As imagens gated pós-estresse no eixo curto foram processadas usando o gated SPECT software (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, volume sistólico e diastólico finais foram calculados automaticamente.

Análise estatística

Teste Kolmogorov-Smirnov foi empregado para avaliar a presença de distribuição normal das variáveis estudadas. Na análise univariada as variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão. Foram comparadas pelo teste t de Student independente ou ANOVA (as de distribuição normal) ou pelo teste Wilcoxon (as de distribuição não normal). As variáveis categóricas foram expressas como proporções e comparadas pelo teste qui-quadrado. A regressão

logística multivariada foi utilizada para avaliar preditores de indicação de cateterismo cardíaco. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para a análise estatística, utilizou-se o software estatístico SPSS 17.0, Chicago Illinois.

Resultados

Dos 5536 pacientes submetidos a CMP entre março de 2008 a dezembro de 2012, 643 (11,6%) realizaram CAT após cintilografia miocárdica.

As características basais e cintilográficas dos dois grupos (sem e com CAT pós-CMP) são apresentadas na Tabela 1.

Os pacientes submetidos a CAT eram mais frequentemente do sexo masculino, portadores de angina, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, IAM prévio e mais submetidos a angioplastia coronária transluminal percutânea ou revascularização miocárdica cirúrgica prévias.

Tabela 1 – Características demográficas e cintilográficas dos grupos que realizaram ou não realizaram CAT pós-CMP

Características	Pacientes sem CAT pós n = 4893	Pacientes com CAT pós n = 643	p-valor
Idade	62,8 ± 12,3	63,8 ± 10,7	< 0,01
Sexo Masculino	2692 (55%)	403 (62,7%)	< 0,05
Assintomáticos	3136 (64,1%)	355 (55,2%)	< 0,05
Dor Típica	172 (3,5%)	68 (10,6%)	< 0,001
Dor Atípica	1585 (32,4%)	220 (34,2%)	= 0,124
IAM prévio	412 (8,4%)	106 (16,5%)	< 0,01
HAS	2977 (60,9%)	442 (69 %)	< 0,05
DM	1029 (21%)	196 (30,5%)	< 0,001
Dislipidemia	2371 (48,5%)	376 (58,5%)	< 0,01
PTCA prévio	802 (16,4%)	204 (31,7%)	< 0,001
RVM Prévia	409 (8,4%)	75 (11,7%)	< 0,01
SSS	2,7 ± 4,7	6,4 ± 6,3	< 0,001
SRS	2,0 ± 3,9	3,2 ± 4,2	< 0,001
SDS	0,6 ± 1,9	3,2 ± 4,2	< 0,001
FEVE	59,2 ± 10,9	54,9 ± 12,1	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; PTCA: angioplastia coronária transluminal percutânea; RVM: revascularização do miocárdio; SSS: escore de estresse somado; SRS: escore de repouso somado; SDS: escore de diferença somado; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A análise das variáveis contínuas dos dois grupos revela que o grupo encaminhado ao cateterismo pós-CMP eram mais idosos, com maiores escores de perfusão e menor FEVE quando comparados ao grupo 1. Na análise multivariada, a presença de dor típica (IC95% 1,2 – 1,7; $p < 0,001$), diabetes, passado de angioplastia e a extensão de isquemia (IC 95% 1,2 - 1,3; $p < 0,001$) foram variáveis independentes para indicação de CAT (Tabela 2).

Discussão

Estudos mostraram o importante papel da CMP não só como teste diagnóstico de DAC, mas como importante papel na estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica.⁹⁻¹¹ Segundo a última diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia é recomendada a revascularização nos casos em que a área isquêmica do ventrículo esquerdo for maior que 10% (Classe I, nível de evidência B).^{12,13}

Embora os percentuais de isquemia sejam mais compreensíveis para os cardiologistas cabe salientar que estes são obtidos de forma automática e com reconhecidas limitações para a sua obtenção. Já os escores são obtidos com a participação do especialista que expressam de forma muito mais fidedigna a interpretação do exame. Por isso, optamos por utilizá-la.

Bateman et al.,⁹ em seu estudo realizou 4.162 cintilografias miocárdicas em 3.374 pacientes durante 26 meses

consecutivos, 60% dos exames apresentaram algum grau de reversibilidade miocárdica. A probabilidade de ser indicado cateterismo aumentava em oito vezes nos estudos que demonstravam reversibilidade, quando associado aos critérios de alto risco (reversibilidade multiarterial ou na descendente anterior esquerda e captação anormal do radiotraçador nos pulmões) a probabilidade destes pacientes serem referidos para angiografia aumentou em 20 vezes. Os achados cintilográficos foram os fatores mais importantes no momento de decisão terapêutica, suplantando as características clínicas dos pacientes. Em outro estudo¹⁴ os fatores determinantes para o cateterismo pós-cintilografia miocárdica foram a extensão da isquemia e a importante queda na fração de ejeção.

Hachamovitch et al.,¹⁵ demonstrou em seu estudo, com 3.369 pacientes, que a indicação ao CAT e RVM poderia ser explicada pela porcentagem de isquemia miocárdica e a fração de ejeção. As taxas de CAT aumentaram com a queda da FEVE e na presença ou não de isquemia (leve a moderada). Porém, em pacientes com isquemia severa o número de CAT diminuiu proporcionalmente com a queda da fração de ejeção. Em nosso grupo avaliamos 5.536 pacientes, dos quais 643 foram levados ao CAT. Estes apresentavam mais angina e maior área de isquemia. Enquanto a fração de ejeção ventricular esquerda não influenciou significativamente o encaminhamento dos mesmos para o cateterismo.

Tabela 2 – Preditores independentes de CAT pós-CMP

Características	Wald	p-valor	Razão de Risco (95% IC)
Idade	1,970	0,258	0,9 (0,9 – 1,1)
Dor Típica	22,124	0,000	2,2 (1,2 – 1,7)
IAM prévio	0,479	0,489	0,9 (0,6 – 1,1)
HAS	1,787	0,181	0,8 (0,7 – 1,0)
DM	11,907	0,001	1,4 (1,1 – 1,7)
Dislipidemia	12,742	0,000	1,4 (1,1 – 1,6)
PTCA prévio	25,780	0,000	1,7 (1,4 – 2,2)
RVM Prévia	3,649	0,056	1,3 (0,9 – 1,8)
SDS	272,341	0,000	1,3 (1,2 – 1,3)
FEVE	7,915	0,090	0,9 (0,9 – 1,1)

IC: intervalo de confiança; IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; PTCA: angioplastia coronária transluminal percutânea; RVM: revascularização do miocárdio; SDS: escore de diferença somado; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Nosso estudo traz informação adicional ao demonstrar que a FEVE da CMP não contribuiu significativamente em nosso meio para decisão de indicar o cateterismo. Determinar a razão para esse fato e o impacto na sobrevida dos pacientes precisa ser estabelecido.

Limitação do estudo

A principal limitação é devido ao desenho do estudo, pois os pacientes surgem para realização do exame por indicação médica e não pela sua real distribuição na população, não se podendo, portanto, extrapolar os resultados encontrados. Além disso, trata-se de um estudo realizado em um único centro, portanto mais trabalhos devem ser realizados para confirmar seus achados.

Conclusões

A presença de angina e a extensão de isquemia foram os principais determinantes para indicação de cateterismo em pacientes submetidos a cintilografia miocárdica de perfusão em nosso meio, enquanto a FEVE não foi um preditor independente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima RSL. Obtenção de dados: Andrade L, Pitta L. Análise e interpretação dos dados: Mesquita FO, Lorenzo AR, Lima RSL. Análise estatística: Lima RSL. Redação do manuscrito: Mesquita FO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lorenzo AR, Lima RSL. Supervisão / como investigador principal: Lima RSL.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Fernanda de Oliveira Mesquita pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Curtis JP, Sokol SJ, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:736-42. PMID:2932612.
2. Muhlbauer L.H., Pryor D.B., Rankin J.S., Smith LR, Mark DB, Jones RH, et al. Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease: 20 years of follow-up. *Circulation*. 1992; 86 (Suppl II):II198-204. pp. II198-204. PMID:1424000.
3. Emond M, Mock MB, Davis K.B, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57. PMID: 7994804.
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7. PMID:12771008.
5. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006;13(6):768-78. PMID: 17174808.
6. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70. PMID:7914958.
7. Hachamovitch R, Hayes S, Cohen I, Germano G, Berman DS. Inducible ischemia is superior to EF for identification of short-term survival benefit with revascularization vs. medical therapy (abstract). *Circulation*. 2002;106 (Suppl:II):523.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. PMID:118151.
9. Bateman TM, O'Keefe JH Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(3):217-23. PMID:9420791.
10. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33. PMID:14522503.
11. Ward RP, Al-Mallah MH, Grossman GB, Hansen CL, Hendel RC, Kerwin TC, et al. American Society of Nuclear Cardiology review of the ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI). *J Nucl Cardiol*, 14 (2007), pp. e26-e38.

12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq296.
13. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501–55. Doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
14. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, García-Dorado D. Impact of myocardial perfusion gated-SPECT on the decision to perform coronary angiography in patients with left ventricular dysfunction of ischemic origin. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30(3):141-6. doi:10.1016/j.remnn.2010.12.006.
15. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, et al. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1286-94. PMID: 12796141.

ARTIGO ORIGINAL

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,¹ Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,¹ Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza,^{1,2} Mariana Cardoso Pinheiro,¹ Ana Luiza Lima Sousa,² Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim,² Jeeziane Marcelino Rezende,¹ Antonio Coca³

Pontifícia Universidade Católica de Goiás,¹ Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás,² GO - Brasil; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona,³ Barcelona – Espanha

Resumo

Fundamento: A Caminhada Ecológica que ocorre anualmente no Brasil, é um evento único por sua distância (310 Km) e dinâmica de realização (média de 62 km/dia por 5 dias, com ritmo médio de 7,6 km/h). Embora os efeitos benéficos de exercícios de intensidade moderada sejam bem conhecidos, os efeitos do exercício intenso e de longa duração ainda requerem estudo.

Objetivo: Avaliar os efeitos da modalidade mista caminhada/corrida em vários parâmetros de pressão arterial (PA) 30 dias antes (A0) do evento, e ao final dos dias 2 (A2), 3 (A3) e 4 (A4) da caminhada.

Métodos: Foram medidas PA sistólica e diastólica central (cPAS e cPAD, respectivamente), PA sistólica e diastólica periférica (pPAS e pPAD, respectivamente), pressão de pulso central (cPP), pressão de pulso periférica (pPP), pressão de pulso amplificada (aPP), *augmentation index* ajustado (AIx75%) e velocidade da onda de pulso (VOP) com Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Alemanha) em 25 atletas do sexo masculino (idade média, 45,3 ± 9,1 anos). Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados: Houve redução de cPAS de A0 para A2 (109,5 para 118,1 mmHg) e de A0 para A3 (109,5 para 102,5 mmHg); redução de pPP de A0 para A2 (49,2 para 38,2 mmHg) e de A0 para A4 (49,2 para 41,2 mmHg); redução de aPP de A0 para A1 (15,6 para 9,5 mmHg), de A0 para A2 (15,6 para 8,0 mmHg) e de A0 para A3 (15,6 para 11,2 mmHg). VOP correlacionou-se com idade.

Conclusões: A PA caiu nos primeiros dias da caminhada de longa distância, retornando a níveis próximos aos basais no final, e a VOP correlacionou-se fortemente com idade. Esse tipo de exercício promove efeitos na PA e na VOP similares aos vistos em esportes de longa duração e alta intensidade. Tais mudanças em indivíduos saudáveis e treinados não parecem aumentar os riscos cardiovasculares. Este foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos desse tipo de exercício no sistema cardiovascular. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):510-516)

Palavras-chave: Hipertensão, Pressão Arterial, Rigidez Vascular, Exercício, Caminhada, Análise de Onda de Pulso.

Abstract

Background: An ecological hiking occurs yearly in Brazil. It is a unique event because of its distance (310 km) and dynamics (mean of 62 km/day for 5 days with mean pace of 7.6 km/h). Although beneficial effects of moderate-intensity exercises are well-known, the effects of intense and long-duration exercise still require study.

Objective: To evaluate the effects of mixed walking/running race on various blood pressure (BP) parameters 30 days before (A0), on the 2nd (A2), 3rd (A3), and 4th (A4) days after completing the day's stage.

Methods: Central systolic (cSBP) and diastolic BP (cDBP), peripheral systolic (pSBP) and diastolic BP (pDBP), central pulse pressure (cPP), peripheral pulse pressure (pPP), amplified pulse pressure (aPP), corrected augmentation index (AIx75%) and pulse wave velocity (PWV) were measured using an oscillometric Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany) in 25 male athletes (mean age of 45.3 ± 9.1 years). A p value < 0.05 was considered a statistically-significant difference.

Results: cSBP decreased from A0 to A2 (109.5 to 118.1 mmHg) and from A0 to A3 (109.5 to 102.5 mmHg); pPP decrease from A0 to A2 (49.2 to 38.2 mmHg) and from A0 to A4 (49.2 to 41.2 mmHg); aPP decrease from A0 to A1 (15.6 to 9.5 mmHg), from A0 to A2 (15.6 to 8.0 mmHg) and from A0 to A3 (15.6 to 11.2 mmHg). PWV correlated with age.

Conclusions: Blood pressure dropped on the first days of the race and returned to close to baseline values at the end. PWV correlates strongly with age. This type of exercise promotes effects on BP and PWV similar to those seen in long-duration, high-intensity sports. These changes in trained healthy individuals do not seem to increase cardiovascular risks. This was the first study to assess the effects of this type of exercise on the cardiovascular system. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):510-516)

Keywords: Hypertension; Blood Pressure; Vascular Stiffness; Exercise; Walking; Pulse Wave Analysis.

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

Correspondência: Priscila Valverde de Oliveira Vitorino

Avenida Carlos Elias, Qd. 21, Lt. 3. CEP: 75084-100, Bairro São Carlos, Anápolis, Goiás – Brasil
E-mail: pvalverde@pucgoias.edu.br; fisioprivitorino@hotmail.com

Introdução

A prática regular de exercício moderado pode reduzir o risco de doença coronariana através de vários mecanismos, incluindo alterações nos fatores de risco cardiovascular,¹ como metabolismo da glicose e lipídios, níveis de pressão arterial (PA) e controle de peso. Os efeitos protetores do exercício moderado no sistema cardiovascular estão bem estabelecidos.² O mesmo não ocorre para a caminhada de longa distância e o exercício vigoroso, cujos efeitos no sistema cardiovascular permanecem pouco claros.³

Um evento que alterna caminhada e corrida ocorre todo mês de julho no estado de Goiás, na região centro-oeste do Brasil. Os atletas percorrem 310 km em 5 dias (62 km/dia, em média), com paradas para almoçar e dormir. Mulheres e homens participam do evento e se inscrevem voluntariamente. Os escolhidos são submetidos a exames de aptidão física e a avaliação cardiorrespiratória. Os homens completam todo o percurso e as mulheres percorrem cerca da metade. O evento varia entre caminhada rápida e corrida, com velocidade média de 7,6 km/h. Nenhum estudo avaliou os efeitos desse tipo de exercício no sistema cardiovascular.

As medidas de PA central e rigidez arterial, que avaliam as pressões aórtica e periférica, resistência vascular e variações de pressão ao longo da árvore arterial, podem auxiliar a entender melhor as mudanças no sistema cardiovascular consequentes ao exercício.⁴ Um parâmetro a ser enfatizado é a velocidade da onda de pulso (VOP), que mede a rigidez arterial, um forte preditor de eventos cardiovasculares. Além disso, a rigidez arterial está associada à PA sistólica (PAS) e à pressão de pulso (PP).⁵ Quanto menor a VOP, mais elásticas e complacentes serão as artérias. Portanto, valores altos de VOP refletem maior rigidez arterial.⁶ Idade e atividade física podem alterar a VOP.^{7,8}

Este estudo avaliou os efeitos do exercício prolongado na medida da PA central de atletas durante essa caminhada de longa distância em Goiás.

Métodos

Estudo longitudinal que avaliou homens que participaram da caminhada de longa distância em Goiás, que percorreram 310 km em 5 dias, em julho de 2014. A distância média percorrida foi de 62 km/dia, com velocidade média de 7,6 km/h. A temperatura média durante o percurso foi de 30°C (mínimo 18 e máximo 42°C).

A avaliação inicial (A0) ocorreu em um centro médico especializado 30 dias antes do evento, sendo as demais avaliações (A2, A3 e A4) realizadas ao final de cada dia da caminhada de longa distância nas cidades em que os atletas dormiam. As avaliações incluíram medidas das PAS e PAD centrais (cPAS e cPAD), PAS e PAD periféricas (pPAS e pPAD), PP central (cPP), PP periférica (pPP), PP amplificada (aPP), *augmentation index* ajustado para frequência cardíaca de 75 (AIx75%), VOP e resistência vascular total (RVT), usando o Mobil-OGraph® (IEM, Stolberg, Alemanha). As medidas foram obtidas no membro superior direito com o participante sentado, e os braços posicionados à altura do coração, após descanso de ≥ 5 minutos.

As medidas foram tomadas antes do jantar ao final de cada dia. Na avaliação inicial, colheu-se uma história médica completa. Devido a problemas técnicos, não foi feita avaliação ao final do primeiro dia da caminhada. As mulheres foram excluídas do estudo por apresentarem uma significativa diferença em todas as medidas de PA e por não completarem todo o percurso.

A história médica incluiu as seguintes variáveis: idade (anos); índice de massa corporal (kg/m^2); tabagismo (sim/não); atividade física (suficientemente ativo/insuficientemente ativo); diabetes mellitus (sim/não); dislipidemia (sim/não); e hipertensão (sim/não). Definiu-se 'suficientemente ativo' como o autorrelato de prática de qualquer tipo de exercício físico por pelo menos 150 minutos por semana.⁹

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (nº 612.800, 9 de abril de 2014). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

Todos os participantes da caminhada de foram avaliados. A análise descritiva foi apresentada com média, desvio-padrão, intervalo de confiança (variáveis quantitativas com distribuição normal) e frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas). A análise estatística foi realizada usando-se o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*®), versão 20.0. Usou-se o teste de Shapiro-Wilk para determinar as distribuições dos dados das variáveis quantitativas. As variáveis relacionadas à PA foram comparadas usando-se análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida do teste *post hoc* de Bonferroni. Para as correlações entre as variáveis de PA e idade,

usou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Adotou-se o valor de $p < 0,05$ para significância estatística.

Resultados

Incluímos 25 homens com idade média de $45,3 \pm 9,1$ anos (variação, 27,8-60,8). Todos os participantes praticavam exercício físico regularmente, sendo seu índice de massa corporal médio de $23,1 \pm 2,6$ kg/m². Nenhum participante era tabagista, e três apresentavam risco para doença cardiovascular (Tabela 1).

Todas as medidas de PA central e rigidez arterial estavam dentro dos limites da normalidade em todas as avaliações. Houve redução da cPAS de A0 ($113,8 \pm 2,1$ mmHg) para A2 ($107,3 \pm 1,7$ mmHg) e A3 ($105,7 \pm 1,6$ mmHg). Houve redução da pPP de A0 ($49,2 \pm 1,7$ mmHg) para A2 ($38,2 \pm 1,8$ mmHg) e A4 ($41,2 \pm 1,2$ mmHg). Houve aumento da aPP de A0 ($15,6 \pm 1,3$ mmHg) para A2 ($9,5 \pm 0,7$ mmHg), A3 ($11,2 \pm 0,8$ mmHg) e A4 ($8,2 \pm 0,3$ mmHg). Não houve diferença entre as médias das demais variáveis (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais de saúde dos participantes da caminhada de longa distância em Goiás, Brasil, 2014 (n = 25)

Características	n (%)
Idade	
< 40	7 (2)
≥ 40	18 (72)
Exercício	
Suficientemente ativo	23 (92)
Insuficientemente ativo	2 (8)
Diabetes mellitus	
Sim	1 (4)
Não	24 (96)
Dislipidemia	
Sim	1 (4)
Não	24 (96)
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	1 (4)
Não	24 (96)

Em todas as avaliações, a VOP correlacionou-se fortemente com a idade (Figura 1).

Discussão

Trata-se do primeiro estudo a avaliar os efeitos de uma caminhada de longa distância, nos parâmetros de PA central e rigidez arterial. Os valores de PA periférica e central na avaliação inicial estavam dentro da normalidade. A PA diminuiu no começo da caminhada e retornou aos valores iniciais nos últimos dias do evento. Logo, entre o começo e o final do evento, parece não ter havido significativa alteração nesses parâmetros. Tais achados reforçam o poder vasodilatador desse tipo de exercício de intensidade moderada e de longa duração.

Atletas de alto rendimento podem apresentar remodelamento arterial, que causa acomodação da PA durante e após exercício. A habilidade de as artérias da musculatura esquelética dilatarem, promovida pelo treinamento, aumenta o déficit cardíaco sem repercussões relevantes na PA. Tal elasticidade das artérias em resposta à atividade física sugere adaptação arterial, que é indispensável ao desempenho de atletas de alto rendimento.¹⁰ Corredores participantes das maratonas de Seul¹¹ e Atenas¹² apresentaram redução tanto da PAD quanto da PAS no início e no final do evento. No nosso estudo, tal comportamento foi também identificado nas medidas da PA central.

As medidas da VOP dos participantes do nosso estudo estiveram dentro dos valores de referência de indivíduos saudáveis na mesma faixa etária: 7,0 m/s.¹³ Os valores foram altos se comparados aos de controles realizando exercício físico moderado.¹² Logo, devido à pequena quantidade de treinamento específico, consistindo de poucas horas semanais, e ao fato de que os parâmetros cardiovasculares dos participantes coincidiam com os valores de referência, acreditamos que o grupo avaliado neste estudo era composto de indivíduos ativos, mas não atletas profissionais.

Não houve significativa alteração na VOP nas diversas medidas tomadas durante a caminhada, mas observou-se uma tendência a redução nos primeiros 3 dias. Um estudo que analisou a VOP em atletas do sexo masculino participantes de uma corrida de 75 km mostrou redução na VOP após 45 km; a partir desse ponto, houve aumento até 75 km, após o qual os valores praticamente voltaram aos basais. Chegamos a resultados similares.¹⁴ Também não foram identificadas alterações na VOP antes e após o exercício em maratonistas, em praticantes

Tabela 2 – Média, desvio-padrão e intervalo de confiança (95%) das medidas de pressão arterial central nos participantes da caminhada de longa duração em Goiás, Brasil, 2014 (n = 25)

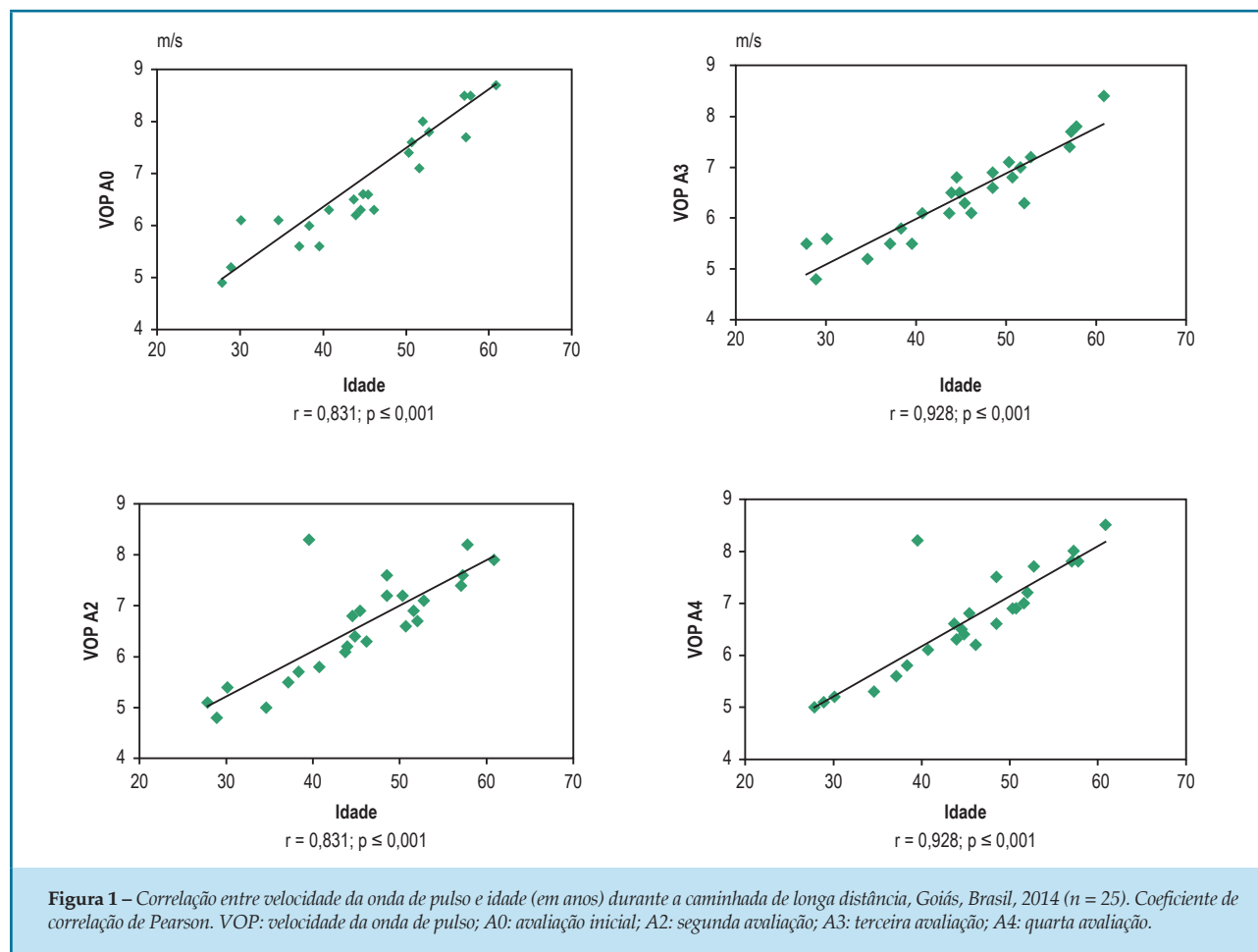
Parâmetro	Média ± DP	IC 95%	F p	Post hoc	Parâmetro	Média ± DP	IC95%	F p	Post hoc
Pressão arterial sistólica central (mmHg)					Pressão arterial diastólica central (mmHg)				
A0	113,8 ± 2,8	109,55-118,13			A0	80,2 ± 1,9	76,28-84,28		
A2	107,3 ± 1,7	103,74-110,97	4,42	A0-A2*	A2	78,6 ± 1,0	76,48-80,80	2,68	
A3	105,7 ± 1,6	102,46-109,06	0,006	A0-A3*	A3	74,2 ± 1,5	71,27-77,29	0,051	-
A4	111,5 ± 1,6	108,22-114,89			A4	78,6 ± 1,7	75,13-82,15		
Pressão arterial sistólica periférica (mmHg)					Pressão arterial diastólica periférica (mmHg)				
A0	127,9 ± 1,3	123,07-132,85			A0	78,7 ± 1,8	74,90-82,62		
A2	115,6 ± 1,9	111,70-119,58	0,98	-	A2	77,4 ± 1,1	75,17-79,63	2,65	-
A3	115,6 ± 1,7	112,04-119,32	0,38		A3	73,0 ± 1,4	70,04-75,95	0,053	
A4	118,6 ± 1,5	115,47-121,81			A4	77,4 ± 1,6	73,98-80,90		
Pressão de pulso central (mmHg)					Pressão de pulso central (mmHg)				
A0	33,5 ± 1,3	30,87-36,25			A0	49,2 ± 1,7	45,62-52,78		
A2	28,7 ± 1,5	25,54-31,90	2,30	-	A2	38,2 ± 1,8	34,33-42,15	7,52	A0-A2*
A3	31,4 ± 1,5	28,27-34,69	0,082		A3	42,6 ± 1,8	38,91-46,45	< 0,001	A0-A4*
A4	32,9 ± 1,2	30,36-35,48			A4	41,2 ± 1,2	38,70-43,70		
Pressão de pulso amplificada (mmHg)					Índice de aumento ajustado (%)				
A0	15,6 ± 1,3	1,95-18,33		A0-A1*	A0	13,6 ± 2,0	9,35-17,93		
A2	9,5 ± 0,7	7,99-11,05	13,04	A0-A2*	A2	17,0 ± 2,6	11,60-22,47	0,66	
A3	11,2 ± 0,8	9,37-13,03	p < 0,001	A0-A3*	A3	13,1 ± 2,1	8,69-17,55	0,580	-
A4	8,2 ± 0,3	7,48-9,07			A4	13,4 ± 2,0	9,26-17,70		
Velocidade da onda de pulso (m/s)					Resistência vascular total				
A0	6,9 ± 0,2	6,19-7,01			A0	1,0 ± 0,0	1,00-1,00		
A2	6,6 ± 0,2	6,19-7,01	1,06	-	A2	1,0 ± 0,0	1,00-1,00	0,77	
A3	6,4 ± 0,1	6,14-6,82	0,369		A3	1,0 ± 0,0	1,00-1,00	0,515	-
A4	6,6 ± 0,2	6,24-7,12			A4	1,0 ± 0,0	1,00-1,00		

* p < 0,05 (ANOVA de medidas repetidas). DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; A0: avaliação inicial; A2: segunda avaliação; A3: terceira avaliação; A4: quarta avaliação.

de caminhada, em corredores com hipertensão arterial, nos dois últimos grupos a frequência cardíaca atingida corresponde ao exercício moderado.

Outros estudos mostraram uma significativa redução na VOP em hipertensos que realizavam uma corrida e/ou caminhada¹⁷ e em normotensos que realizavam vários tipos de exercício aeróbio (moderado a vigoroso).¹⁸⁻²⁰

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliando os efeitos do exercício aeróbio na VOP mostrou redução na VOP promovida pelo exercício aeróbio. Tal redução aumentou com exercícios de longa duração, que promovem maior consumo de oxigênio.²¹ Entretanto, reduções na cPAS e na VOP podem diminuir o risco de eventos cardiovasculares adicionais, reforçando o potencial benefício da atividade física regular.⁵



Nosso estudo identificou uma forte correlação positiva entre VOP e a idade, como observado em outros estudos que determinaram os valores de referência,^{13,22} avaliaram e compararam atletas competitivos e indivíduos ativos,²³ e um estudo em homens que praticavam exercício moderado em um cicloergômetro.²⁴ Outros fatores podem estar associados com VOP, tais como PA e intensidade do exercício¹² e peso corporal.²⁵

A idade influencia tanto a PA quanto a VOP – quanto maior a idade, maiores a PA e a VOP. Isso ocorre, entre outras razões, devido a alterações estruturais nas artérias. As diferenças encontradas nas medidas centrais e periféricas da PA resultam da redução no calibre da complacência arterial que ocorre à medida que as artérias centrais se tornam mais periféricas.⁴ A elasticidade depende especialmente da composição da camada vascular média. Em indivíduos jovens e saudáveis, há predominância de elastina em relação a colágeno na porção central do leito arterial. Entretanto, há uma inversão na proporção de colágeno em relação a elastina nas artérias periféricas

musculares. Logo, a aorta apresenta maior elasticidade em comparação às artérias dos membros, que são mais rígidas.²⁶

Embora este estudo não avalie os efeitos de substâncias inflamatórias e adesão endotelial, tais fatores também devem ser considerados. Variações na VOP podem estar relacionadas às muitas adaptações devidas a atividade aeróbica moderada que envolve produção aumentada de várias substâncias com propriedades vasodilatadoras e anti-inflamatórias.^{27,28}

Um estudo que avaliou corredores hipertensos e não hipertensos de ultramaratona, coletando amostras após 100 km, 200 km e 308 km (final da corrida), identificou aumento de molécula 1 de adesão da célula vascular (aos 100 e 200Km), selectina E (aos 100 km), e leucócitos (aos 208 km), que foram mais elevados em hipertensos do que em normotensos. Nos dois grupos, houve aumento gradual na creatinoquinase e proteína C-reativa. Portanto, o exercício vigoroso pode estimular respostas endoteliais mais intensas em hipertensos, independentemente dos marcadores inflamatórios.²⁹

Da mesma forma, a VOP depende da estrutura arterial e da relação entre resistência e elasticidade, propriedades diretamente relacionadas à quantidade de colágeno e elastina. Assim, identificam-se mudanças na VOP ao longo do tempo. Para verificar os efeitos do exercício nesse parâmetro, mais estudos longitudinais de longa duração são necessários para analisar os efeitos crônicos do exercício.²⁶

Nosso estudo não avaliou as variações na média da PA central após o final do evento. O efeito agudo, no entanto, foi bem analisado e mostrou ser essa atividade segura para participantes bem avaliados, ainda que sem treinamento específico.

Conclusão

A PA caiu nos primeiros dias da caminhada de longa duração, retornando a níveis próximos aos basais ao final. A VOP correlacionou fortemente com a idade. A caminhada de longa duração parece promover efeitos na PA e na VOP similares aos encontrados em maratonas e outras modalidades esportivas de longa duração e alta intensidade. As alterações causadas por esse tipo de exercício em indivíduos ativos e saudáveis não parecem oferecer grandes riscos à saúde cardiovascular.

Referências

1. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-80. PMID: 10961960.
2. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77.
3. O'Keefe JH, Schnohr P, Lavie CJ. The dose of running that best confers longevity. *Heart*. 2013;99(8): 588-90. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303683.
4. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu565.
5. Cecelja M, Chowieniczky 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653.
6. Rocha E. [Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice]. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(9):699-702. doi: 10.1016/S0870-2551(11)70012-9.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pereira EM, Vitorino PVO, Souza WKS, Pinheiro MC, Sousa ALL, Jardim PCBV, Rezende JM. Obtenção de dados: Pereira EM, Vitorino PVO, Souza WKS, Pinheiro MC, Rezende JM. Análise e interpretação dos dados: Pereira EM, Vitorino PVO, Souza WKS, Pinheiro MC, Rezende JM. Análise estatística: Pereira EM, Vitorino PVO, Pinheiro MC, Rezende JM. Redação do manuscrito: Pereira EM, Vitorino PVO, Souza WKS, Jardim PCBV, Rezende JM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vitorino PVO, Souza WKS, Sousa ALL, Jardim PCBV, Coca A.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Edison Nunes Pereira pela Pontífica Universidade Católica de Goiás (PUC – GO).

7. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
8. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
9. World Health Organization. (WHO). The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: 2002.
10. Green DJ, Spence A, Rowley N, Thijssen DH, Naylor LH. Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? *Exp Physiol*. 2012;97(3):295-304. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058826.
11. Jung SJ, Park JH, Lee S. Arterial stiffness is inversely associated with a better running record in a full course marathon race. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(4):355-9. doi: 10.5717/jenb.2014.18.4.355.
12. Vlachopoulos C, Kardara D, Anastasakis A, Baou K, Terentes-Printzios D, Tousoulis D, et al. Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):974-9. doi: 10.1038/ajh.2010.99.

13. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
14. Burr JF, Phillips AA, Drury TC, Ivey AC, Warburton DE. Temporal response of arterial stiffness to ultra-marathon. *Int J Sports Med*. 2014;35(8):658-63. doi: 10.1055/s-0033-1358478.
15. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3751-8. doi: 10.1210/jc.2012-1951.
16. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(6):627-32. doi: 10.1038/hr.2010.42.
17. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1093-102. doi: 10.1093/ajh/hpt080.
18. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksäss A, Berg A, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1007-14. PMID: 15197018.
19. Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH. Leisure time physical activity and early atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Med*. 2003;115(1):19-25. PMID: 12867230.
20. Kozàková M, Palombo C, Morizzo C, Nolan JJ, Konrad T, Balkau B; RISC Investigators. Effect of sedentary behaviour and vigorous physical activity on segment-specific carotid wall thickness and its progression in a healthy population. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1511-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq092.
21. Huang C, Wang J, Deng S, She Q, Wu L. The effects of aerobic endurance exercise on pulse wave velocity and intima media thickness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(5):478-87. doi: 10.1111/sms.12495.
22. Diaz A, Galli C, Tringler M, Ramirez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *Int J Hypertens*. 2014; 2014: 653239. doi: 10.1155/2014/653239.
23. Maldonado J, Pereira T, Polonia J, Martins L. Modulation of arterial stiffness with intensive competitive training. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(7-8):709-14. PMID: 17069436.
24. Roberts PA, Cowan BR, Liu Y, Lin AC, Nielsen PM, Taberner AJ, et al. Real-time aortic pulse wave velocity measurement during exercise stress testing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:86. doi: 10.1186/s12968-015-0191-4.
25. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):243-52. doi: 10.1161/ATVBAHA.
26. Safar ME, Frohlich ED. Atherosclerosis, large arteries, and cardiovascular risk. Basel (Switzerland): Karger; 2007.
27. Barroso WK, Jardim PC, Vitorino PV, Bittencourt A, Miquetichuc F. Influência da atividade física programada na pressão arterial de idosos hipertensos sob tratamento não-farmacológico. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):328-33.
28. Barroso WK. Benefícios da atividade física na hipertensão arterial e orientações práticas. *Rev Bras Hipertens*. 2004;11:115-6.
29. Jee H, Park J, Oh JG, Lee YH, Shin KA, Kim YJ. Effect of a prolonged endurance marathon on vascular endothelial and inflammation markers in runners with exercise-induced hypertension. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(6):513-22. doi: 10.1097/PHM.0b013e31829232db.

ARTIGO ORIGINAL

Uso do Escore HAS-BLED em um Ambulatório de Anticoagulação de um Hospital Terciário

Use of HAS-BLED Score in an Anticoagulation Outpatient Clinic of a Tertiary Hospital

Rafael Coimbra Ferreira Beltrame, Franciele Taís Bandeira Giasson, André Luís Ferreira Azeredo da Silva, Bruna Sessim Gomes, Luís Carlos Amon, Marina Bergamini Blaya, Rafael Selbach Scheffel, Fernando Pivatto Júnior

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

Resumo

Fundamento: O escore HAS-BLED foi desenvolvido para avaliar o risco em um ano de sangramento maior em pacientes com fibrilação atrial (FA) anticoagulados com antagonistas da vitamina K (AVK).

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade do escore HAS-BLED e de seus componentes em prever sangramento maior em pacientes atendidos em um ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário.

Métodos: Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com pacientes com FA tratados com AVK. Análise de regressão logística foi realizada para avaliar a capacidade de cada componente do escore em prever sangramento maior. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%.

Resultados: Foram estudados 263 pacientes com média de idade de $71,1 \pm 10,5$ anos ao longo de um período de tratamento de 237,6 pacientes-ano. A mediana do escore HAS-BLED foi de 2 (1-3). A incidência de sangramento maior foi de 5,7%, sendo mais elevada nos pacientes de alto risco que nos pacientes de baixo risco (9,6 vs. 3,1%; $p = 0,052$). A área sob a curva ROC foi de 0,70 ($p = 0,01$). Um ponto de corte ≥ 3 mostrou sensibilidade de 66,7%, especificidade de 62,1%, valor preditivo positivo de 9,6% e valor preditivo negativo de 96,9%. Sobrevida livre de sangramento maior foi menor no grupo de alto risco ($p = 0,017$). Na análise multivariada, o único preditor independente de sangramento maior entre os componentes do escore foi o uso concomitante de antiplaquetários (OR 5,13, IC95%: 1,55-17,0; $p = 0,007$).

Conclusão: O escore HAS-BLED foi capaz de prever sangramento maior na população de pacientes com FA estudada. Entre os componentes do escore, atenção especial deve ser dada para o uso concomitante de antiplaquetários, que mostrou associação independente. Em pacientes com FA em uso de AVK como terapia anticoagulante, o uso de antiplaquetários deve ser realizado somente naqueles pacientes com avaliação risco-benefício favorável. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):517-525)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Hemorragia; Ambulatório Hospitalar.

Abstract

Background: HAS-BLED score was developed to assess 1-year major bleeding risk in patients anticoagulated with vitamin K antagonists (VKA) due to atrial fibrillation (AF).

Objective: Of this study was to assess the ability of HAS-BLED score and its components to predict major bleeding in patients treated in an anticoagulation outpatient clinic of a tertiary hospital.

Methods: A retrospective cohort study on AF patients treated with VKA was conducted. Logistic regression analysis was performed to evaluate the ability of individual score components to predict major bleeding. The significance level adopted in all tests was 5%.

Results: We studied 263 patients with a mean age of 71.1 ± 10.5 years over a period of 237.6 patients-year. Median HAS-BLED score was 2 (1-3). The overall incidence of major bleeding was 5.7%, and it was higher among high-risk HAS-BLED score patients than in low risk patients (9.6 vs. 3.1%; $p = 0.052$). Area under the ROC curve was 0.70 ($p = 0.01$). Cut-off point ≥ 3 showed sensibility of 66.7%, specificity of 62.1%, positive predictive value of 9.6% and negative predictive value of 96.9%. Major bleeding-free survival was lower in high-risk group ($p = 0.017$). In multivariate analysis, concurrent antiplatelet use was the only independent predictor of major bleeding among score components (OR 5.13, 95%CI: 1.55-17.0; $p = 0.007$).

Conclusion: HAS-BLED score was able to predict major bleeding in this cohort of AF patients. Among score components, special attention should be given for concomitant antiplatelet use, which was independently associated to this outcome. Antiplatelets in AF patients under VKA anticoagulation should be used in selected patients with favorable risk-benefit assessment. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6):517-525)

Keywords: Atrial Fibrillation; Hemorrhage; Outpatient Clinics, Hospitals.

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

Correspondência: Fernando Pivatto Júnior

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 700, CEP 90.035-903. Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: fpivatto@gmail.com

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é um distúrbio comum do ritmo cardíaco cuja prevalência aumenta com o avanço da idade: aproximadamente 1% dos pacientes com FA têm idade inferior a 60 anos, enquanto que até 12% dos pacientes com FA têm idade entre 75 e 84 anos.¹ A FA está associada a um amplo espectro de desfechos negativos, tais como insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares importantes, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, com aumento na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.² AVC isquêmico relacionado à FA geralmente resulta de cardioembolismo de uma grande artéria cerebral e, portanto, tende a ser maior, mais frequentemente fatal e associado a maiores sequelas em comparação a AVCs por outras causas.³

Estudos com anticoagulantes orais (ACO) mostraram redução na mortalidade por todas as causas em 26% e na ocorrência de tromboembolismo sistêmico em 64% com o uso de antagonistas da vitamina K (AVKs) em comparação ao placebo e controles não tratados.⁴ Por outro lado, os AVKs estão associados com risco aumentado de sangramento.⁵ Gomes et al.⁶ mostraram uma taxa de risco de 3,8% de sangramento por pessoa-ano com o uso de varfarina, principalmente nos primeiros 30 dias de terapia (11,8%), com quase 1% de todos os novos usuários sendo hospitalizados devido a complicações hemorrágicas durante esse período.

Há vários escores de risco disponíveis para avaliar o risco de hemorragia em pacientes em tratamento com AVKs.⁷⁻¹² O score HAS-BLED [*Hypertension (uncontrolled), Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition (anemia), Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly*] (hipertensão não controlada, função renal/hepática anormal, AVC, história ou predisposição a sangramento, p.ex. anemia, RNI lábil, idade > 65 anos, uso concomitante de drogas/álcool) oferece uma melhor predição de sangramento em comparação a muitos outros escores de risco para pacientes com FA, e foi validado em diferentes coortes, incluindo amplas populações de "mundo real" e de ensaios clínicos.¹³ O escore varia de 0 a 9, sendo que escores ≥ 3 indicam alto risco de sangramento. Nessa situação, recomenda-se um acompanhamento abrangente e regular do paciente.¹³ Ainda, o escore HAS-BLED deve ser usado para identificar fatores de risco modificáveis para sangramento, mas não deve ser usado para excluir pacientes da terapia com ACO

como sugerido pelo escore CHA₂DS₂-VASc [*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (i.e., female gender)*] (insuficiência cardíaca congestiva, idade ≥ 75 anos, diabetes, acidente vascular cerebral, doença vascular, idade entre 65 e 74 anos, sexo feminino).^{3,14,15} O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade do escore HAS-BLED e de seus componentes em prever sangramento maior em pacientes tratados no ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário.

Métodos

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com pacientes em uso AVK atendidos no ambulatório de anticoagulação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Esse é um hospital-escola terciário localizado no sul do Brasil, e a maioria dos pacientes atendidos são de baixa renda. Todas as decisões em relação ao manejo da anticoagulação foram baseadas em um protocolo publicado por Kim et al.¹⁶ Todos os pacientes que consultaram de janeiro a março de 2014 foram rastreados para inclusão no estudo. Foram incluídos pacientes com FA não valvular recebendo AVK. FA valvular foi definida como FA associada à estenose mitral grave ou válvula cardíaca protética.¹⁷ O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

O risco de AVC isquêmico foi estimado com os escores CHADS₂ (*Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes, Stroke*) (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade > 75 anos, diabetes, AVC) e CHA₂DS₂-VASc.^{18,19} O risco elevado para AVC isquêmico foi definido como um escore ≥ 2 . Quanto ao risco de sangramento maior, os pacientes foram estratificados em dois grupos de acordo com escores HAS-BLED individuais: (1) grupo de risco baixo-moderado (escores 0-2) e (2) grupo de alto risco (escore ≥ 3).¹² O acrônimo HAS-BLED representa cada fator de risco para sangramento e atribui 1 ponto para a presença de cada um dos seguintes fatores: hipertensão não controlada, função renal/hepática anormal, AVC prévio, história ou predisposição (anemia) a sangramento, RNI lábil, idade > 65 anos, uso abusivo de drogas e/ou álcool.¹³ Os dados foram obtidos pela revisão de registros efetuados nos prontuários médicos eletrônicos durante consultas ao ambulatório e à emergência, e na admissão hospitalar no período estudado. Pacientes que perderam o acompanhamento, que morreram ou que descontinuaram a terapia de anticoagulação também

foram incluídos na análise. O tempo na faixa terapêutica (TFT) foi estimado pelo método linear de interpolação de Rosendaal.²⁰

Resultados dos exames laboratoriais e fração de ejeção ventricular esquerda (avaliada preferencialmente pelo ecocardiograma) foram registrados no início do período de acompanhamento. A anemia foi definida como hemoglobina (Hb) menor que 13,0 g/L nos homens e 12,0 g/L nas mulheres.²¹ Hipertensão não controlada foi definida como pressão arterial sistólica > 160 mmHg.¹² Sangramento maior foi definido como qualquer sangramento que requeresse hospitalização e/ou causasse diminuição > 2 g/dL no nível de hemoglobina e/ou requeresse transfusão sanguínea.¹² Diálise, transplante renal ou creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ (2,26 mg/dL) foi classificada como função renal anormal.¹² Função hepática anormal foi definida como diagnóstico clínico prévio de doença hepática crônica (p.ex. cirrose) ou evidência laboratorial de disfunção hepática (p.ex. bilirrubina maior que 2 x o limite superior da normalidade, associada a AST/ALT/FA > 3 x superior da normalidade).¹²

Análise estatística

A análise descritiva foi realizada através de frequência absoluta e relativa para variáveis qualitativas, e média $\pm$ desvio-padrão e mediana (intervalo interquartil, percentis 25-75) para variáveis quantitativas com distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada utilizando-se o teste Shapiro-Wilk. Comparação entre os grupos foi realizada pelo teste do qui-quadrado. O teste exato de Fisher foi usado em situações de baixa frequência. A área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi calculada para avaliar a capacidade do escore HAS-BLED em prever sangramento maior. Sobrevida livre de sangramento entre os grupos foi analisada por curvas de Kaplan-Meier e comparada pelo teste log-rank. A regressão logística foi realizada para detectar a associação ajustada dos componentes do escore HAS-BLED com o desfecho sangramento maior. A possível relação entre variáveis e desfecho foi inicialmente examinada por análises bivariadas ($p < 0,10$ para escolha das variáveis). Em seguida, foi utilizada a seleção tipo *stepwise forward* para inclusão de variáveis até que todas as variáveis incluídas atingissem significância estatística ($p < 0,05$). O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%. Os dados foram analisados utilizando o

programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Resultados

Um total de 263 pacientes foi incluído no estudo, correspondendo a 38,5% dos indivíduos atendidos no ambulatório de anticoagulação. As características demográficas estão descritas na Tabela 1. Não houve pacientes em uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE). As indicações para anticoagulação entre

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes

Variável	n = 263
Sexo feminino	113 (43,0)
Idade	71,2 (64,1-78,5)
Uso de varfarina	256 (97,3)
Hipertensão	231 (87,8)
Insuficiência cardíaca / FEVE < 40%	149 (56,7)
RNI lábil (TFT < 60%)	124 (47,1)
Diabetes	108 (41,1)
AVC prévio / AIT	96 (36,5)
Doença arterial coronariana	76 (28,9)
Uso de antiplaquetários	64 (24,3)
Anemia	67 (25,5)
Doença arterial obstrutiva periférica	25 (9,5)
História de sangramento maior	24 (9,1)
Hipertensão não controlada	22 (8,4)
Álcool	21 (8,0)
Função renal anormal	7 (2,7)
Função hepática anormal	2 (0,8)
Escore CHADS ₂	3 (2-4)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3-5)
Escore HAS-BLED	2 (1-3)

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; RNI: razão normalizada internacional; TFT: tempo na faixa terapêutica. CHADS₂: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade > 75 anos, diabetes, acidente vascular cerebral; CHA₂DS₂-VASc: insuficiência cardíaca congestiva, idade ≥ 75 anos, diabetes, acidente vascular cerebral, doença vascular, idade 65-74 anos, sexo feminino; HAS-BLED: Hipertensão não controlada, função renal/hepática anormal, AVC, história ou predisposição a sangramento, p.ex. anemia, RNI lábil, idade > 65 anos, uso concomitante de drogas/álcool. Dados apresentados em número (%) ou mediana (intervalo interquartil).

pacientes não incluídos na coorte foram: prótese mecânica cardíaca (21,2%), trombose venosa profunda / tromboembolismo pulmonar (19,0%), FA valvular (8,6%), e trombo no ventrículo esquerdo (2,0%).

O tempo médio de acompanhamento foi de $329,9 \pm 81,9$ dias. Dos 263 pacientes, 205 (77,9%) completaram o acompanhamento, 25 (9,5%) perderam o seguimento, 21 (8,0%) interromperam a anticoagulação e 12 (4,6%) morreram. Foram realizados 2754 testes de RNI durante o período de estudo, com uma mediana de 10 (7 - 13) testes por paciente. Desses, 1270 (46,1%) apresentaram valores entre 2,0 e 3,0 em um período de tratamento de 237,6 pacientes-ano. O TFT mediano foi de 62,5% (44,2 - 79,5%). Os pacientes permaneceram abaixo da faixa terapêutica (isto é, $RNI < 2,0$) durante 18,9% (mediana) do tempo (6,1 - 36,6%), e acima (isto é, $RNI > 3,0$) durante 9,6% (mediana) do tempo (1,6 - 23,3%).

A incidência de sangramento maior foi de 5,7% ($n = 15$), o que representa 6,3 sangramentos maiores/100-pacientes-ano. Os principais locais de sangramento foram mucocutâneo ($n = 4$; 26,7%) genitourinário ($n = 4$; 26,7%); gastrointestinal ($n = 3$; 20,0%), intracraniano ($n = 3$; 20,0%) e retroperitoneal ($n = 1$; 6,7%).

"Idade > 65 anos" foi o componente mais prevalente do escore HAS-BLED (72,2%) seguido de "RNI lábil" (47,1%). Quando os pacientes foram divididos de acordo com o escore HAS-BLED em alto ou baixo risco de sangramento maior, observamos que 104 pacientes (39,5%) foram classificados como de alto risco ($HAS-BLED \geq 3$). Esse grupo teve uma incidência mais alta de sangramento maior em comparação ao grupo de a risco baixo-moderado (9,6 versus 3,1%; $p = 0,052$).

A associação dos componentes do HAS-BLED com a incidência de sangramento maior está descrita na Tabela 2. Na análise de regressão logística multivariada, o uso concomitante de antiplaquetários foi o único preditor independente de sangramento maior entre os componentes do escore (OR: 5,13; IC95%: 1,55-17,0; $p = 0,007$).

A área sob a curva ROC para a capacidade do escore HAS-BLED prever sangramento maior foi 0,70 (IC 95%: 0,53 - 0,8; $p = 0,01$). Um ponto de corte ≥ 3 apresentou sensibilidade de 66,7%, especificidade de 62,1%, valor preditivo positivo de 9,6% e valor preditivo negativo de 96,9%. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier conforme as categorias de risco do escore HAS-BLED

são apresentadas na Figura 1. Pacientes de alto risco, i.e. escore HAS-BLED ≥ 3 , apresentaram uma sobrevida livre de sangramento maior significativamente menor ($p = 0,017$).

A magnitude dos riscos associados a cada componente do escore de risco está apresentada nas Figuras 2 e 3 na análise univariada e multivariada, respectivamente. Na análise multivariada, somente o uso concomitante de agentes antiplaquetários foi preditor independente de sangramento maior entre os componentes do escore. Os antiplaquetários usados durante o período de acompanhamento e suas indicações estão listados na Figura 4 e na Tabela 3.

Discussão

No presente estudo, foi observada uma associação significativa entre os escores HAS-BLED (escore ≥ 3) e sangramento maior durante o acompanhamento. A única variável independente do escore HAS-BLED associada com esse evento adverso foi o uso concomitante de agentes antiplaquetários. Nossos achados corroboram o uso do escore HAS-BLED como preditor de sangramento, e a importância de uma avaliação adequada dos fatores de risco modificáveis para sangramento.

A literatura atual sugere que aumentos nos valores de escore HAS-BLED estão associados com risco progressivamente aumentado de sangramento, com pouca diferença nas taxas de hemorragia entre pacientes em uso de ACO e controles. Uma vez que muitos fatores de risco para sangramento também são fatores de risco para AVC, a anticoagulação oral é erroneamente contra-indicada para muitos pacientes com alto risco de AVC (e frequentemente, portanto, alto risco de sangramento)³ e, assim, perdem o benefício da prevenção do AVC e mantêm um risco de sangramento mesmo sem utilizar ACOs.

A taxa de sangramento maior encontrado em nosso estudo (6,3/100-pacientes-ano) foi maior que a taxa relatada previamente (1,4-2,4/100-pacientes-ano).²² Tal fato pode ser explicado pelo TFT mediano encontrado em nossa coorte (62,5%), que se situa no limite inferior de 60-65% da taxa atualmente aceita.²³ Connolly et al.²³ sugerem que esse é o limite mínimo no qual existe um benefício significativo em se usar ACO em comparação à terapia antiplaquetária dupla, sendo um TFT mais baixo associado com taxas de AVC e de hemorragia comparáveis àsquelas observadas em pacientes com FA tratados com clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS).

Tabela 2 – Componentes do escore HAS-BLED e incidência de sangramento maior associada

Variável		n (%)	Sangramento, n (%)	p
Hipertensão não controlada	Sim	22 (8,4)	3 (13,6)	,119*
	Não	241 (91,6)	12 (5,0)	
Função renal anormal	Sim	7 (2,7)	2 (28,6)	,054*
	Não	256 (97,3)	13 (5,1)	
Função hepática anormal	Sim	2 (0,8)	1 (50,0)	,111*
	Não	261 (99,2)	14 (5,4)	
Acidente vascular cerebral	Sim	96 (36,5)	5 (5,2)	1,0†
	Não	167 (63,5)	10 (6,0)	
História de sangramento maior	Sim	24 (9,1)	0 (0)	,374*
	Não	239 (90,9)	15 (6,3)	
Predisposição (anemia)	Sim	67 (25,5)	7 (10,4)	,067*
	Não	196 (74,5)	8 (4,1)	
RNI lábil (TFT < 60%)	Sim	124 (47,1)	10 (8,1)	,196†
	Não	139 (52,9)	5 (3,6)	
Idade > 65 anos	Sim	190 (72,2)	12 (6,3)	,767*
	Não	73 (27,8)	3 (4,1)	
Medicamentos (antiplaquetários)*	Sim	64 (24,3)	9 (14,1)	,003*
	Não	199 (75,7)	6 (3,0)	
Álcool	Sim	21 (8,0)	2 (9,5)	,341*
	Não	242 (92,0)	13 (5,4)	

RNI: razão normalizada internacional; TFT: tempo na faixa terapêutica. *Teste exato de Fisher; †teste do qui-quadrado; ‡Não houve pacientes em uso de anti-inflamatórios não esteroides. Dados apresentados em número (%).

Outra possível explicação para a alta taxa de sangramento em nossos pacientes foi a proporção de pacientes em uso concomitante de drogas antiplaquetárias (24,3%). A maioria desses pacientes não tinha uma clara indicação para se manter o uso de drogas antiplaquetárias, uma vez que a terapia anticoagulante foi iniciada. Como mostrado na Figura 4, as causas do uso concomitante de antiplaquetários foram doença arterial coronariana (DAC, 56,2%), AVC (25,0%), prevenção primária de doença cardiovascular (DCV) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP, 14,1%). As diretrizes atuais recomendam a descontinuação da terapia antiplaquetária na maioria dos casos em que o uso de ACO esteja indicado; exceções incluem a síndrome coronária aguda (SCA) e implante de *stent*, apesar de que mesmo nesses casos, os agentes

antiplaquetários deveriam ser descontinuados o quanto antes.²⁴ Tal fato baseia-se na baixa evidência de que pacientes com DAC estável apresentam maior risco de sangramento com o uso combinado de ACO e agente antiplaquetário, sem diminuir o risco de eventos cardiovasculares adversos em comparação ao ACO isolado.^{15,25} Segundo a revisão do *US Preventive Services Task Force* de 2016,²⁶ AAS para prevenção primária de eventos cardiovasculares mostrou-se seguro e efetivo no grupo restrito de adultos entre 50 e 59 anos de idade, com risco cardiovascular estimado > 10% e um baixo risco de sangramento de acordo com os escores da *American Heart Association* (AHA). Em relação à DAOP e ao AVC,²⁷⁻²⁹ evidências atuais indicam que não há benefício em se adicionar AAS a AVK.

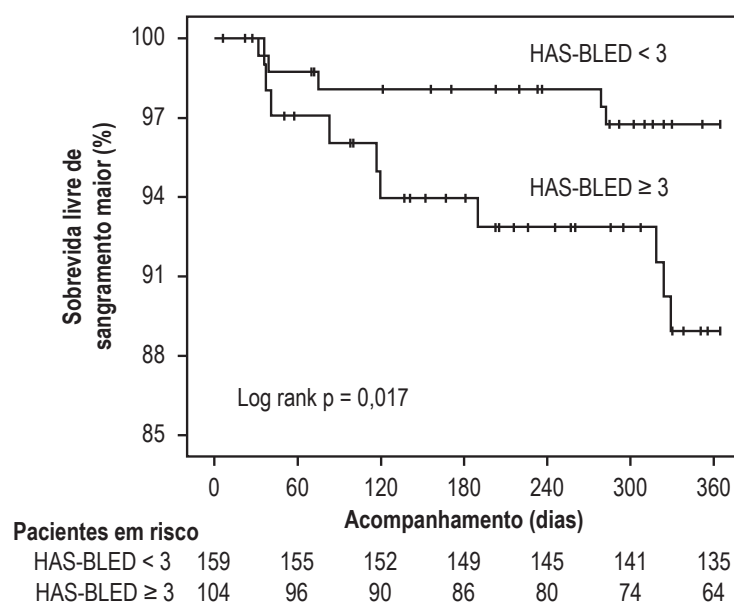


Figura 1 – Sobrevida livre de sangramento maior de acordo com o HAS-BLED.

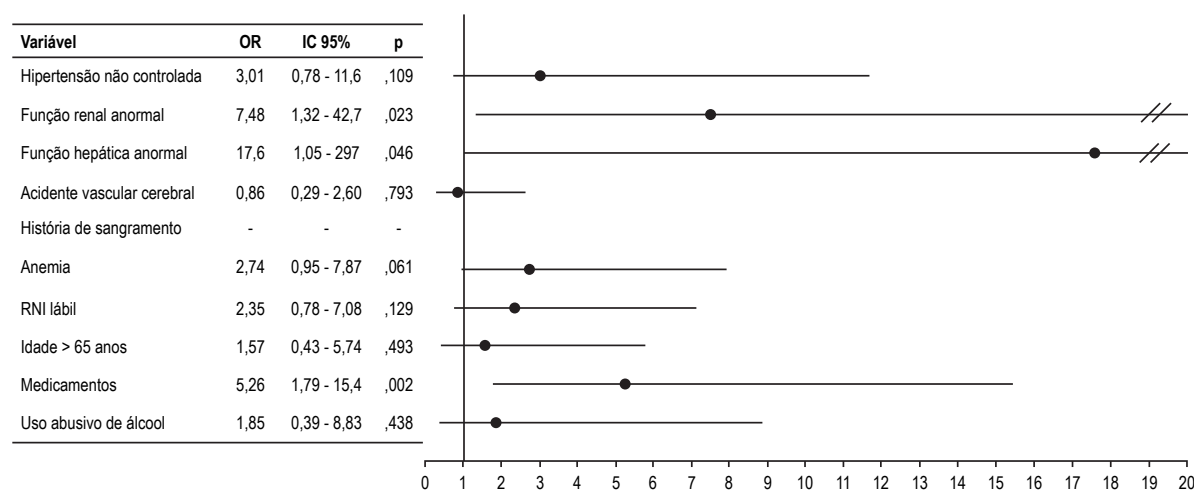
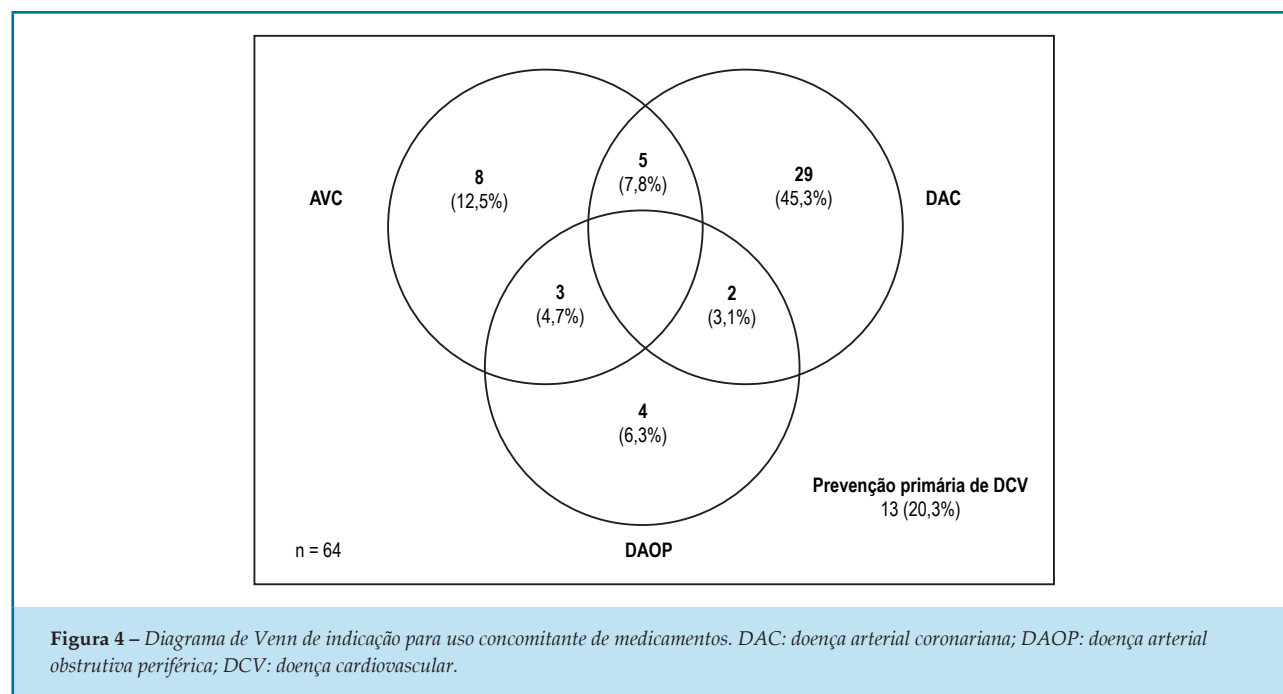
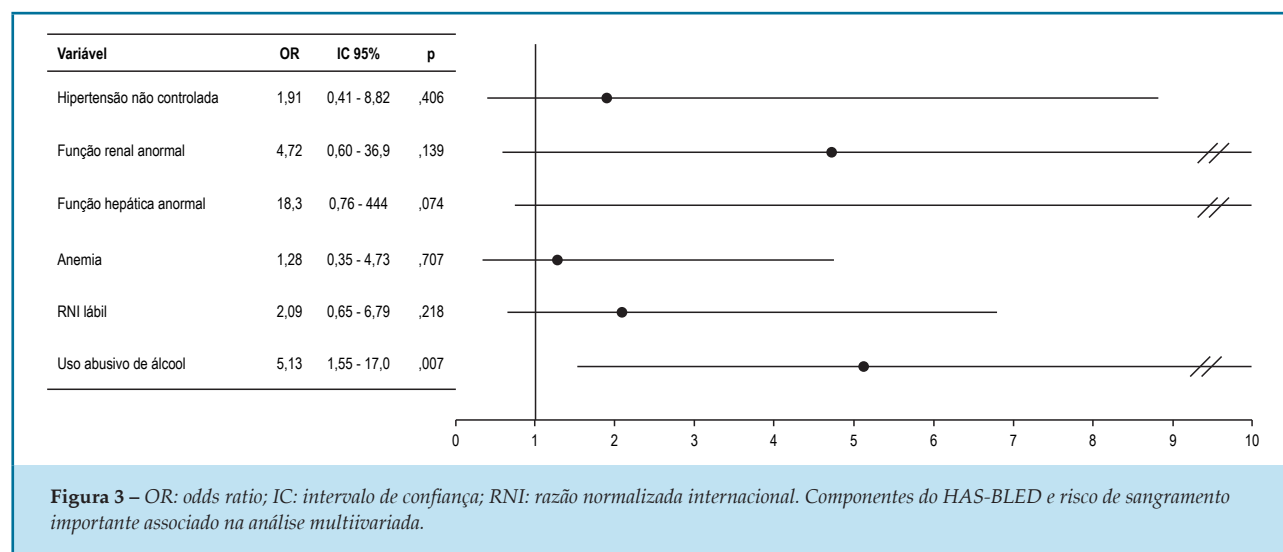


Figura 2 – OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; RNI: razão normalizada internacional. Componentes do HAS-BLED e risco de sangramento maior associado na análise univariada.

Há algumas limitações em nosso estudo que merecem ser mencionadas. Primeiro, o delineamento retrospectivo influenciou a qualidade e a consistência dos dados coletados. Ainda, a revisão dos prontuários permitiu somente a identificação dos eventos (evento cardiovascular e sangramento) que ocorreram em nosso hospital ou que foram espontaneamente relatados pelos pacientes durante o atendimento clínico. Tal fato pode ter subestimado a ocorrência de eventos adversos. Segundo,

o tamanho relativamente pequeno da amostra associado com o curto período de acompanhamento pode ter igualmente subestimado a ocorrência de eventos adversos, principalmente eventos relacionados à FA, que possui um período de latência mais longo. Ainda, nós acreditamos que esse seja um viés conservador, dadas as taxas elevadas de eventos que observamos nessa amostra limitada. Terceiro, as taxas de sangramento mais altas que as médias observadas neste estudo podem ter superestimado o poder



de predição do escore. Finalmente, o fato de que o estudo tenha sido conduzido em um único centro pode limitar a validade externa dos nossos resultados.

Conclusão

O HAS-BLED pode ser um instrumento útil e aplicável para avaliar o risco de sangramento em nossa população, particularmente para auxiliar na identificação de fatores potencialmente modificáveis, tais como o uso concomitante de agentes antiplaquetários.

Nós destacamos que o HAS-BLED não deve ser usado como um único instrumento para iniciar o tratamento ou excluir pacientes do tratamento com ACO. Hospitais e estabelecimentos de cuidados clínicos devem implementar protocolos para a avaliação regular de pacientes em uso de ACO, e o HAS-BLED pode ter um papel importante na redução de complicações associadas com essa terapia. Outras pesquisas são necessárias para avaliar o impacto dos protocolos baseados no escore para modificar fatores e taxas de risco de sangramento em serviços ambulatoriais de anticoagulação.

Tabela 3 – Agentes antiplaquetários usados durante o acompanhamento e suas indicações

Drogas	n = 64	Indicação
AAS	13 (20,3)	Prevenção primária de doença cardiovascular
	12 (18,8)	DAC com SCA prévia há mais de 1 ano
	11 (17,2)	DAC sem SCA prévia
	8 (12,5)	AVC
	4 (6,3)	DAC com SCA prévia há mais de 1 ano + AVC
	3 (4,7)	DAOP
	3 (4,7)	AVC + DAOP
	1 (1,6)	DAC com SCA prévia há mais de 1 ano + DAOP
	1 (1,6)	DAC sem SCA prévia + AVC
	1 (1,6)	DAC sem SCA prévia + DAOP
AAS + Clopidogrel	4 (6,3)	DAC com SCA prévia há menos de 1 ano
Cilostazol	1 (1,6)	DAOP
Ticlopidina	1 (1,6)	DAC sem SCA prévia
Clopidogrel	1 (1,6)	DAC com SCA prévia há menos de 1 ano

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronariana, SCA: síndrome coronariana aguda; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; AVC: acidente vascular periférica. Dados apresentados em números (%).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pivatto Júnior F. Obtenção de dados: Beltrame RCF, Giasson FTB, Gomes BS, Pivatto Júnior F. Análise e interpretação dos dados: Beltrame RCF, Giasson FTB, Amon LC, Scheffel RS, Pivatto Júnior F. Análise estatística: Pivatto Júnior F. Redação do manuscrito: Beltrame RCF, Scheffel RS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Beltrame RCF, Giasson FTB, Silva ALFA, Gomes BS, Amon LC, Blaya MB, Scheffel RS, Pivatto Júnior F. Supervisão / como investigador principal: Pivatto Júnior F.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041. Erratum in: *Circulation*. 2014;130(23):e272-4.
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482.
- Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-17. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. PMID: 17577005.
- Bengtson LG, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017;69(6):868-876. doi: 10.1016/j.jcc.2016.08.010.

6. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013;185(2):E121-7. doi: 10.1503/cmaj.121218.
7. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
8. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006;130(5):1390-6. doi: 10.1378/chest.130.5.1390.
9. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.
10. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):457-60. PMID: 10074953.
11. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105(2):91-9. PMID: 9727814.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
13. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
14. Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J*. 2013;34(14):1041-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs435.
15. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehojff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49. doi: 10.1160/TH11-05-0364.
16. Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):101-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03652.x
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(10):790. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-1.
18. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70. PMID: 11401607.
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
20. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9. PMID: 8470047.
21. World Health Organization (WHO). Department of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva; 2001.
22. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(1):34-44. doi: 10.1160/TH10-10-0674.
23. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000.
24. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011;32(9):1172.
25. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S. doi: 10.1378/chest.11-2304.
26. Final Recommendation Statement: aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: preventive medication. U.S. Preventive Services Task Force. [Access in 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>
27. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al; Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217-27. doi: 10.1056/NEJMoa065959.
28. Fischer M. Does the combination of warfarin and aspirin have a place in secondary stroke prevention? No. *Stroke*. 2009;40(5):1944-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.537670.
29. Furlan AJ. Does the combination of warfarin and aspirin have a place in secondary stroke prevention? Yes. *Stroke*. 2009;40(5):1942-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.537662.

ARTIGO DE REVISÃO

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,¹ João Luis Barbosa,¹ Bernardo Rangel Tura,^{1,2} Edilson Fernandes Arruda,^{2,3} Basilio de Bragança Pereira^{2,3}

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),² Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE),³ RJ – Brasil

Resumo

Pacientes com probabilidade intermediária de doença coronariana são um desafio diagnóstico e é justamente nessa população onde o grau de incerteza é maior que os testes diagnósticos têm sua maior aplicabilidade. Entretanto, de acordo com a definição vigente, submeter uma população com probabilidade de doença entre 10 e 90% pode gerar exames desnecessários e resultados equivocados. Conhecer as características de cada teste, assim como riscos e benefícios do tratamento medicamentoso para doença coronariana e conjugar essas informações através dos limiares de diagnóstico trazem uma nova perspectiva à tomada de decisão. Revisar a origem dos conceitos atualmente preconizados de probabilidade intermediária e determinar os limiares de diagnóstico e tratamento dos testes não invasivos e, com base neles, propor um novo conceito de probabilidade intermediária de doença coronariana. Através da revisão bibliográfica foram extraídas metanálises nas quais dados de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, riscos e benefícios dos testes e tratamento foram fornecidos. Utilizando-se algoritmo desenvolvido por Pauker e colaboradores foi possível obter os limiares de diagnóstico e tratamento ajustados para cada exame

em questão. O conceito de probabilidade intermediária de doença coronariana é bastante amplo, variando, conforme os autores, entre 10 e 90%, 1 e 92%, 15 e 85%, com racionalidade distinta. Contemplando-se o poder discriminatório de cada exame, riscos dos testes, riscos e benefícios do tratamento, os limiares de diagnóstico e tratamento foram definidos para teste ergométrico (22-58%), eco-stress (10-72), cintilografia miocárdica (12-80%), ressonância nuclear magnética (16-80%) e angiotomografia de coronárias (6,7-81%). A decisão quanto à submissão aos testes diagnósticos deve ser individualizada, levando-se em consideração os limiares de diagnóstico e tratamento de cada método em questão.

Introdução

A estimativa da probabilidade de um dado evento ocorrer é um desafio constante frente à tomada de decisão em praticamente todas as áreas do conhecimento. Particularmente na área médica, o primeiro passo em busca de um determinado diagnóstico surge de uma suspeita clínica, com base em achados da anamnese e do exame físico e na prevalência de dada patologia em uma população de interesse. Entretanto, a determinação de probabilidade do paciente apresentar a patologia em questão ainda pode expressar um grau de incerteza considerado demasiado para a tomada de decisão – tanto por médicos quanto por pacientes. Dessa forma, habitualmente a investigação segue na busca de uma maior quantidade de informações pertinentes ao caso. Esse conhecimento auxilia na decisão quanto à melhor

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana, Probabilidade, Tomada de Decisão Clínica, Diagnóstico, Metanálise.

Correspondência: Clarissa Antunes Thiers

Avenida Embaixador Abelardo Bueno, n 3250, bl 2, apto. 603. CEP: 22775-040, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.
E-mail: clarissa@cardiol.br; clarissathiers@yahoo.com.br

conduta: apenas observar um paciente com suspeita de determinada patologia, submetê-lo a testes diagnósticos ou tratar sem a necessidade de qualquer investigação complementar. Poucos testes são capazes de distinguir doentes de não doentes por completo, uma vez que não dispomos de testes diagnósticos com sensibilidade e especificidade de 100%, mas é justamente nos pacientes com probabilidade intermediária que se encontra sua maior aplicabilidade. O adequado conhecimento das características e limitações do teste em questão permitirá determinar os limiares de diagnóstico e tratamento que deverão nortear a decisão clínica. A análise Bayesiana consiste em ajustar uma dada probabilidade inicial frente a um dado novo – seja um achado ao exame clínico ou o resultado de um teste diagnóstico. Através dela é possível obter a probabilidade pós-teste, multiplicando-se a razão de verossimilhança de um teste pela probabilidade *a priori*. Frente a esses valores será possível avaliar a real utilidade em se testar um paciente e o quanto um determinado resultado será capaz de promover mudanças na probabilidade pré-teste de doença obtida durante a avaliação clínica.¹

Essa margem de probabilidade dentro da qual o grau de incerteza é maior e onde habitualmente determinado exame é capaz de promover maiores mudanças entre as probabilidades pré e pós-teste, configura a probabilidade intermediária de doença. Entretanto, a definição desses limites é frequentemente arbitrária, reproduzindo-se em estudos diagnósticos intervalos tão amplos quanto 10 e 90%.

Dois limiares são extremamente importantes na decisão entre observar, testar ou tratar sem fazer testes. Quando a probabilidade pré-teste de uma determinada doença é baixa, ainda que um determinado teste bastante acurado seja positivo, pouca mudança será observada na probabilidade pós-teste do paciente apresentar a doença. Esse limiar abaixo do qual não se justifica qualquer investigação diagnóstica ou mesmo tratamento específico, é dito *limiar diagnóstico*. Determinados pacientes apresentam probabilidade tão elevada de apresentar uma patologia que mesmo um resultado negativo de um teste diagnóstico pouco reduzirá a chance do paciente apresentar doença (probabilidade pós-teste). Esse valor acima do qual uma investigação complementar é dispensável e o paciente deve ser conduzido ao tratamento em questão é considerado o *limiar terapêutico*. O estabelecimento de valores a esse limiar pode ser realizado de forma intuitiva pelo médico assistente, considerando a relação custo-benefício do tratamento, lançando mão de dados

da expectativa de vida para cálculo dessa relação ou mesmo atribuindo valor às preferências do paciente em relação às possibilidades de desfechos com a doença e seu tratamento.¹

Determinar os limites da probabilidade intermediária e sua racionalidade é o foco do presente artigo, pois é questionável a adequação desses valores em um cenário onde os testes diagnósticos apresentam desempenhos distintos.

Objetivos

Este artigo de revisão busca as origens dos conceitos habitualmente utilizados como definição de probabilidade intermediária e questiona a adequação dos valores mais frequentemente apresentados frente às variações no desempenho diagnóstico dos diferentes testes utilizados na prática clínica, além de determinar os limiares de diagnóstico e tratamento para cada exame analisado.

Métodos

Através do PUBMED/MEDLINE foi realizada pesquisa bibliográfica com foco em artigos que contemplassem o desempenho diagnóstico e riscos dos testes mais frequentemente utilizados para diagnóstico de doença arterial coronariana – teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica, eco-stress, ressonância nuclear magnética e angiotomografia de coronárias; riscos e benefícios do tratamento mais frequentemente preconizado na doença arterial coronariana – AAS, estatina e beta-bloqueador; assim como referências de probabilidade intermediária de doença coronariana e decisão médica – mais especificamente a análise Bayesiana.

A busca conteve os seguintes termos MESH: diagnostic test/ accuracy/ sensitivity/ specificity/ intermediate probability/ coronary disease/ exercise test/ myocardial perfusion imaging / magnetic resonance imaging/ coronary angiography/ medical decision/ bayesian analysis/ pre-test probability/ pos-test probability/ adverse effects/ improvement.

Análise estatística

Para o cálculo dos limiares diagnóstico e terapêutico foram utilizadas as fórmulas descritas abaixo, com base nos seguintes dados: sensibilidade, especificidade, riscos e benefícios do teste, riscos e benefícios do tratamento.²

Limiar de Teste ou Limiar Diagnóstico (Tt):

$$Tt = \frac{(P_{pos}/nd) \times (R_{rx}) + R_t}{(P_{pos}/nd) \times (R_{rx}) + (P_{pos}/d) \times (B_{rx})}$$

$$(P_{pos}/nd) \times (R_{rx}) + (P_{pos}/d) \times (B_{rx})$$

Limiar de Terapêutico (Ttx):

$$Ttx = \frac{(P_{neg}/nd) \times (R_{rx}) - R_t}{(P_{neg}/nd) \times (R_{rx}) + (P_{neg}/d) \times (B_{rx})}$$

$$(P_{neg}/nd) \times (R_{rx}) + (P_{neg}/d) \times (B_{rx})$$

Onde:

Tt = limiar diagnóstico

Ttx = limiar terapêutico

Ppos/nd = probabilidade de um teste positivo, dado que não tem doença (Falso Positivo ou 1-Especificidade)

Ppos/d = probabilidade de um teste positivo, dado que há doença (Verdadeiro Positivo ou Sensibilidade)

Pneg/nd = probabilidade de um teste negativo, dado que não tem doença (Verdadeiro Negativo ou Especificidade)

Pneg/d = probabilidade de um teste negativo, dado que há doença (Falso Negativo ou 1-Sensibilidade)

Rx = riscos do tratamento

Rt = riscos do teste

Brx = benefício do tratamento

Resultados

Dentre os trabalhos que contemplavam a delimitação da probabilidade intermediária, é de particular importância o realizado por Diamond e colaboradores,³ que em 1980, estudaram 43 pacientes submetidos a coronariografia, posteriormente estratificados com testes não invasivos. Destes, 8 entre 12 com coronariografia normal apresentavam probabilidade pós-teste inferior a 10%; enquanto 26 de 31 pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva possuíam probabilidade pós-teste superior a 90%. Este foi o primeiro trabalho em que foram estabelecidos os limites de 10 e 90% para probabilidade intermediária.³

Em trabalho realizado por Goldman et al.,⁴ em 1982, considerou-se intermediária uma probabilidade pré-teste entre 1 e 92%, considerando-se a probabilidade sobre a qual o teste ergométrico fosse capaz de produzir um valor pós-teste acima ou abaixo de 50%. Ainda nesse mesmo artigo foram calculados limiares de probabilidade pré-teste sobre os quais a estratificação não invasiva fosse capaz de gerar um deslocamento para uma probabilidade que permitisse tomada de decisão.⁴

A Diretriz Brasileira de Doença Coronariana Estável⁵ considera probabilidade intermediária valores entre 10% e 90%, Montalescot e colaboradores⁶, no Consenso Europeu de Angina Estável, admitem como probabilidade intermediária valores entre 15% e 85%, considerando que a maioria dos testes diagnósticos apresenta sensibilidade e especificidade em torno de 85%.⁵⁻⁶ Desta forma, segundo esses dados, quando aplicados a uma população saudável, 15 em cada 100 exames apresentarão falsos resultados e, desta forma, será mais adequado não submeter pacientes com baixa prevalência da doença (inferior a 15%) aos métodos em questão. Em pacientes com alta probabilidade de doença o teste igualmente não trará benefícios.

Em seguida, foram analisadas as características dos seguintes testes diagnósticos: teste ergométrico (ou teste de esforço), cintilografia miocárdica com dipiridamol, cintilografia miocárdica com TE, Eco-stress com dobutamina, ressonância nuclear magnética e angiotomografia coronária, onde sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa, limiar diagnóstico e terapêutico foram contemplados e expressos na tabela 1.⁷⁻⁹ Fato particularmente digno de nota é a possibilidade de determinar limiares de diagnóstico e tratamento também para a cineangiocoronariografia – até então considerada exame padrão com o qual todos os demais são comparados, quando comparamos seu desempenho com os dados fornecidos pela fração de reserva de fluxo (FFR).¹⁰

Para a determinação dos riscos relacionados aos testes analisados, foram considerados apenas eventos cuja repercussão fosse considerada significativa, capazes de interromper o teste ou gerar repercussão clínica ou hemodinâmica – como claustrofobia, hipotensão, arritmias, infarto, acidente vascular encefálico, parada cardíaca e morte – descritos na tabela 2.¹¹⁻¹⁵

Considerando-se AAS, estatina – mais especificamente a sinvastatina e o beta-bloqueador as drogas mais frequentemente utilizadas no tratamento da doença arterial coronariana, foram obtidos os riscos e o benefício, em 1 ano, do uso conjunto das 3 drogas, considerando-se a aderência terapêutica e a probabilidade de cada usuário beneficiar-se com o uso das drogas em questão, valores expressos na tabela 3.^{16,17}

Com base nas informações a respeito das características de desempenho do teste, seus riscos associados, assim como o benefício do tratamento conjunto e os riscos

Tabela 1 – Características dos testes diagnósticos: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa

Testes Diagnósticos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	RVP	RVN
Teste Ergométrico ⁴	67	71	2,31	0,46
Cintilografia Miocárdica ⁷	87	81	4,57	0,16
Eco-stress ⁸	79	87	6,07	0,24
RNM ⁹	89	76	3,7	0,14
Angio-TC de coronárias ⁹	87	91	9,6	0,14

RNM: ressonância nuclear magnética; Angio-TC de coronárias: angiotomografia de coronárias; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa.

Tabela 2 – Riscos e reações adversas nos testes diagnósticos

Teste Diagnóstico	Reações Adversas	Incidência (%)
Teste Ergométrico ⁴	arritmia, IAM, morte	0,11
Cintilografia Miocárdica ¹¹	hipotensão, arritmia, IAM, morte	50
Eco-stress com dobutamina ¹³	hipotensão, hipertensão, arritmia, IAM, morte	5,6
Ressonância Nuclear Magnética ¹²	Claustrofobia	15
Angiotomografia Coronariana ¹⁴	Reações graves, hipotensão pelo isordil	4,1
Cineangiogramografia ¹⁵	Dissecção, oclusão do vaso, IAM, sangramento, AVC	11,5

Tabela 3 – Riscos e benefícios associados ao tratamento

Medicamentos	Benefício (em 1 ano)	Riscos (em 1 ano)
AAS	2,47%	0,4 % (sangramento)
Estatina	6,85%	4,84% (rabdomiólise, elevação de transaminases)
Beta-bloqueador	4,61%	4,2% (bloqueio atrioventricular, síncope)
Conjunto	13,34%	8,91%

inerentes, foi possível estabelecer os limiares diagnóstico e terapêutico dos 5 métodos em questão – TE, CPM, Eco-stress com dobutamina, RNM e angiotomografia coronária, expressos na tabela 4.

Discussão

O processo diagnóstico se configura num procedimento complexo de associação de ideias, com inclusão de dados positivos e negativos. A estimativa da probabilidade

de doença coronariana inicia-se de forma subjetiva já na anamnese e exame clínico, onde hoje buscamos informações sobre os principais fatores de risco conhecidos para doença coronariana – HAS, DM, dislipidemia, tabagismo e história familiar - conhecer suas características e limitações é crucial. Entretanto, o médico frequentemente se depara com nível de certeza considerado insuficiente para a tomada de decisão, especialmente quando o paciente se situa dentro da “probabilidade intermediária” de doença.

Tabela 4 – Limiares Diagnóstico e terapêutico dos diferentes métodos diagnósticos

Testes Diagnósticos	Limiar Diagnóstico (%)	Limiar Terapêutico (%)
Teste Ergométrico	22	58
Cintilografia Miocárdica	12	80
Eco-stress com Dobutamina	10	72
Ressonância Nuclear Magnética	16	80
Angiotomografia Coronariana	6,7	81

É justamente nessa maior faixa onde pesquisadores concentram esforços para uma melhor estratificação de risco – utilizando, dentre outras estratégias, submissão a testes diagnósticos. Testes eficazes não garantem, por si só, o melhor desfecho clínico, mas auxiliam na melhor conduta a ser adotada, com benefícios para o paciente e economia para os serviços de saúde quando utilizados adequadamente.

Em 1980, Pauker e colaboradores,² já orientavam como estabelecer quantitativamente os limiares de diagnóstico e tratamento com base nos dados referentes ao desempenho dos testes – sensibilidade, especificidade, seus riscos e benefícios, e riscos e benefícios do tratamento a ser instituído caso se confirme determinada patologia.²

Desta forma, tomando-se como exemplo o teste ergométrico e seus limiares diagnóstico e terapêutico de 22 e 58%, respectivamente, questiona-se a adequação em se considerar como probabilidade intermediária os valores “estáticos” de 10 a 90%, partindo-se da prerrogativa de que nessa faixa dever-se-ia submeter o paciente ao teste em questão. Assim sendo, observaríamos que pacientes entre 10 e 22% de probabilidade pré-teste de DAC seriam desnecessariamente submetidos ao teste ergométrico, onerando o sistema de saúde e sem benefícios ao paciente. Ainda dentro dessa mesma perspectiva, pacientes com probabilidade entre 58 e 90% de probabilidade pré-teste também seriam submetidos ao teste, quando a análise desses limiares sugere que a racionalidade existe em tratar esses pacientes, sem testá-los.

Esse fenômeno pode ser observado também em relação aos demais testes bastando, para tal, observarmos a discrepância entre o intervalo entre os limiares diagnóstico e terapêutico de cada teste e os valores fixos adotados na literatura, sejam entre 10-90% ou 20-70%.

Em todos os estudos analisados para obtenção dos dados referentes ao desempenho dos testes

diagnósticos, os métodos foram comparados com a cineangiocoronariografia, considerada padrão ouro. Entretanto, com o advento da fração de reserva de fluxo, passou-se a questionar a cineangiocoronariografia como o melhor parâmetro contra o qual todos os demais pudessem ser comparados, dado que a informação funcional mostrou melhor correlação com eventos adversos, ao refletir um comportamento patológico que extrapola o fenômeno da obstrução luminal ao considerar também o componente da disfunção endotelial na sua avaliação.

Analisando-se especificamente a cineangiocoronariografia, quando comparada à FFR em trabalho realizado por Sant'Anna e colaboradores,¹⁰ apresentou acurácia de 57% e 96% para lesões moderadas e graves, respectivamente, com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 36,7%. Extrapolando esses dados para o cálculo dos limiares, destaca-se a estreita faixa de probabilidade onde se justificaria sua utilização, entre 34% (limiar diagnóstico) e 61% de probabilidade pré-teste (limiar terapêutico). Este dado é de particular importância ao considerar-se que o Consenso Brasileiro de Angina Estável classifica como classe II A, nível de evidência C a estratificação de pacientes de alto risco com a cineangiocoronariografia. Entretanto, dados na literatura brasileira apontam para uma taxa de complicações nada desprezível, capaz de atingir valores tão expressivos quanto 11,5% durante a realização de cateterismo seguido de angioplastia.¹⁵

A submissão a um teste invasivo em pacientes cuja probabilidade elevada de DAC já justificaria o início de tratamento poderá agregar um risco desnecessário à propedêutica desses pacientes. Trabalhos emblemáticos, como o realizado por Patel e cols,¹⁷ em 2010, apontam para uma taxa de 39,2% de exames negativos para doença coronariana obstrutiva (lesões menores que 20% de obstrução luminal), em 398.978 pacientes encaminhados à cinenangiocoronariografia em 663 hospitais americanos,

reforçando a necessidade de uma melhor estratificação diagnóstica prévia à indicação do exame invasivo.¹⁸ Desta forma, seria mais apropriado realocar a indicação do procedimento àqueles nos quais se planeja uma intervenção, seja angioplastia ou cirurgia.

À análise dos dados, observa-se que o risco do teste é o principal determinante do limiar diagnóstico, enquanto o risco do tratamento influencia no limiar terapêutico. Quando maior o risco do teste, maior será a probabilidade pré-teste necessária para justificar seu uso, com maior limiar diagnóstico e menor limiar terapêutico. Da mesma forma, quanto maior o risco do tratamento, maior deverá ser o grau de certeza para iniciar o tratamento, elevando os valores do limiar terapêutico.

Limitações

No presente trabalho apenas o papel diagnóstico dos principais testes foi contemplado - o que diverge da prática clínica atual, onde o diagnóstico de doença arterial coronariana pode ser obtido por critérios clínicos e os testes exercem um papel prognóstico maior que o de diagnóstico, reservando-se o cateterismo aos pacientes nos quais se planeja uma intervenção. Entretanto, a metodologia aplicada reforça que o tratamento clínico pode e deve ser oferecido e restringe as circunstâncias nas quais os testes de fato são necessários para obter o diagnóstico e instituir tratamento. Ainda que sejam observadas mudanças no desempenho dos testes conforme a fonte consultada, há pouco impacto no desfecho observado.

Conclusão

Considerando-se o desempenho da maioria dos testes diagnósticos, com sensibilidade e especificidade em torno de 80%, compreende-se que valores entre

30 e 70% contemplam a grande maioria dos intervalos entre limiares dos diferentes métodos diagnósticos. Entretanto, ainda persiste uma significativa parcela inadequadamente avaliada, cujo risco da submissão a um teste diagnóstico é superior ao risco do não-tratamento e outra cujo risco do tratamento é inferior aos riscos relacionados ao teste. Desta forma, é preciso que a probabilidade intermediária seja estipulada para cada teste, inclusive atualizando-a frente aos recentes avanços que possibilitem maior acurácia do método em questão, minimizando as incertezas inerentes ao processo de tomada de decisão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Thiers CA, Barbosa JL, Tura BR, Arruda EF, Pereira BB. Obtenção de dados: Thiers CA. Análise e interpretação dos dados: Thiers CA, Tura BR, Arruda EF. Análise estatística: Tura BR, Arruda EF, Pereira BB. Redação do manuscrito: Thiers CA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Thiers CA, Barbosa JL, Tura BR, Arruda EF.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Clarissa Antunes Thiers pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Referências

1. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257. Doi 10.1056/NEJMi97507312930513.
2. Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med*. 1980;302(20):1109-17. doi:10.1056/NEJMi98005153022003.
3. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, et al. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1980;65(5):1210-21. PMID:6767741.
4. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, Flatley M, Sherman H, Rosati R, et al. Incremental value of the exercise test for diagnosing the presence or absence of coronary artery disease. *Circulation*. 1982;66(5):945-53. PMID:7127706.
5. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56. PMID:254100816.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
7. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1719-28. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.040.

8. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*. 2007;154(3):415-23. PMID:17719283.
9. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1867-78. PMID:14662244.
10. Sant'Anna FM, da Silva ER, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA, et al. What is the angiography error when defining myocardial ischemia during percutaneous coronary interventions? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):162-7, 79-84.
11. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation*. 1990;81(4):1205-9. PMID:2107985.
12. Enders J, Zimmermann E, Rief M, Martus P, Klingebiel R, Asbach P, et al. Reduction of claustrophobia during magnetic resonance imaging: methods and design of the "CLAUSTRO" randomized controlled trial. *BMC medical imaging*. 2011;11:4. doi:10.1186/1471-2342-11-4.
13. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A, van Dalen BM, Soliman OI, Ten Cate FJ, et al. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation*. 2010;121(15):1756-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.859264.
14. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281(20):1927-36. PMID:10349897
15. Mallet ALR, Oliveira GMMd, Klein CH, carvalho MRMd, Silva NAsE. Letalidade e complicações de angioplastias em hospitais públicos no Rio de Janeiro, RJ. *Rev Saúde Pública* [online]. 2009;43(6):917-27. PMID:20027504.
16. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;136(2):161-72. PMID:11790072.
17. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, Bultas J, Yunis C, Shi H, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J*. 2010;31(21):2650-9. doi:10.1093/eurheartj/eh9133.
18. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95. PMID:20220183.

Uso do ^{123}I -mIBG Cardíaco na Rotina Clínica: A Necessidade de Padronizar!

The use of Cardiac ^{123}I -mIBG Scintigraphy in Clinical Practice: The Necessity to Standardize!

Euclides Timóteo da Rocha,¹ Wilson Eduardo Furlan Matos Alves,¹ Derk O. Verschure² e Hein J Verberne²

Departamento de Medicina Nuclear, Hospital do Câncer de Barretos,¹ Barretos, São Paulo, Brasil; Departamento de Radiologia e Medicina Nuclear, Academic Medical Center,² Amsterdã - Holanda

Resumo

A avaliação da atividade adrenérgica cardíaca através de exames de imagem apresenta grande potencial em uma ampla variedade de aplicações clínicas. A cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG desempenha papel importante na avaliação de insuficiência cardíaca crônica (ICC) ao estratificar o risco de pacientes para eventos cardíacos. A mIBG, um análogo da norepinefrina (NE), pode ser utilizada para avaliar a atividade simpática cardíaca ao se analisar a diminuição da expressão do adrenoceptor (AR) β na ICC. Além disso, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG em combinação com outros parâmetros de função ventricular esquerda pode ser usada para identificar o melhor respondedor a dispositivos cardíacos implantáveis, assim como avaliar cardiotoxicidade oncológica. Ainda que útil, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG não é amplamente realizada devido à falta de padronização entre as diferentes instituições. Portanto, sua padronização e validação podem contribuir para sua aceitação na prática clínica.

Introdução

O sistema simpático cardíaco representa um importante mecanismo de compensação neuro-hormonal na patogênese da insuficiência cardíaca crônica (ICC). Pacientes com ICC apresentam maior atividade simpática cardíaca, com aumento da exocitose de norepinefrina

(NE) das vesículas pré-sinápticas e comprometimento da recaptação de NE pelo transportador de norepinefrina (NET) nos terminais axonais simpáticos. Isso resulta em níveis elevados de NE na fenda sináptica. Inicialmente, a estimulação do adrenoceptor (AR) β por níveis sinápticos elevados de NE auxilia a compensar a função miocárdica comprometida. Entretanto, a longo prazo, o excesso de NE tem efeitos nocivos à estrutura miocárdica, dando origem a infrarregulação e disponibilidade pós-sináptica de AR- β . Isso leva a remodelamento ventricular esquerdo, estando associado com maior morbimortalidade em ICC.

A atividade simpática cardíaca pode ser visualizada de maneira não invasiva através de técnicas de medicina nuclear. O radiofármaco mais usado clinicamente é o análogo da NE, ^{123}I -meta-iodobenzilguanidina (^{123}I -mIBG). A partir das imagens planares com ^{123}I -mIBG, as seguintes medidas semiquantitativas da captação miocárdica de ^{123}I -mIBG podem ser obtidas: razão coração-mediastino (RCM) precoce de ^{123}I -mIBG, derivada 15 minutos pós-injeção (p.i.) de ^{123}I -mIBG; RCM tardia de ^{123}I -mIBG, derivada 4 horas p.i. de ^{123}I -mIBG; e taxa de washout de ^{123}I -mIBG, calculada como a diferença entre a RCM precoce e a tardia e expressa como uma porcentagem da RCM precoce. Enquanto a RCM reflete a captação de ^{123}I -mIBG nos terminais nervosos, a taxa de washout indica sua integridade - retenção neuronal.¹

Embora arritmias, eventos cardíacos letais e prognóstico sejam multifatoriais e tenham vários determinantes, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG isolada ou, mais provavelmente, em combinação com outros determinantes pode ser capaz de melhor selecionar pacientes com ICC e risco elevado de eventos. Um grande número de estudos sobre o valor prognóstico da atividade cardíaca simpática

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Miocárdio/diagnóstico por imagem, Cintilografia, 3-Iodobenzilguanidina, Sistema Nervoso Simpático.

Correspondência: Euclides Timóteo da Rocha

Rua Antenor Duarte Vilela, 1331. CEP: 14784-700 – Bairro Dr. Paulo Prata, Barretos, São Paulo, SP – Brasil.

E-mail: euclidestimoteo@uol.com.br

avaliada com ^{123}I -mIBG na ICC foi publicado. Além disso, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG pode ser usada em outras condições fisiopatológicas, como a verificação da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Entretanto, a falta de padronização entre as diferentes instituições dificultou a sua implementação em larga escala.

O objetivo deste estudo é discutir a promoção da padronização da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG, assim como seu uso em diferentes populações de pacientes.

Fisiologia da inervação simpática cardíaca e captação de ^{123}I -mIBG

O sistema nervoso simpático cardíaco é um complexo sistema agonista-receptor, tendo a NE como neurotransmissor. Tanto os AR- β quanto os AR- α pertencem à família da proteína G e têm uma localização transmembranosa. Há quatro tipos de AR- β que formam a porção pós-sináptica da neurotransmissão simpática, sendo os mais abundantes AR- β_1 , AR- β_2 e AR- β_3 . Os AR- β_1 e AR- β_2 determinam resposta inotrópica positiva. Identificaram-se dois tipos de AR- α (α_1 e α_2), cada um com três subtipos conhecidos.^{2,3} Os AR- α_1 pós-sinápticos são importantes para modular o inotropismo cardíaco e a vasoconstrição arterial. Os subtipos AR- α_{2A} e AR- α_{2C} têm localização pós-sináptica e regulam a liberação miocárdica de catecolaminas. Os AR- α_{2B} pré-sinápticos parecem estar associados com a patogênese da hipertensão induzida por sal. Existem, ainda, receptores muscarínicos, da angiotensina, da adenosina e opioide cardíaco.

A NE é sintetizada a partir da tirosina e armazenada em altas concentrações em vesículas nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos. Mediante estimulação, tais vesículas liberam seu conteúdo na fenda sináptica. A maior parte da NE liberada é ativamente recapturada nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos através de um mecanismo denominado captação-1 (o NET). Trata-se de processo altamente específico, mas de limitada capacidade. Além disso, há um mecanismo de recaptção pós-sináptica menos específico, mas de alta capacidade, denominado captação-2.

A mIBG é um análogo da NE e pode ser marcada com iodo radioativo. A mIBG marcada com radiofármaco segue o mesmo mecanismo de recaptção da NE (o NET), mas, uma vez recapturada nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos, a mIBG não é metabolizada. A ^{123}I -mIBG não é usada apenas na avaliação da atividade nervosa simpática cardíaca. É importante notar que a primeira

aplicação clínica de mIBG marcada com radiofármaco (i.e., ^{131}I -mIBG) foi na visualização da medula adrenal e diferentes tumores derivados da crista neural, como feocromocitomas e neuroblastomas. A marcação com ^{131}I também permite a terapia nuclear para esses tipos de neoplasia. A significativa captação miocárdica, entretanto, fez com que Wieland et al.⁴ sugerissem o uso de mIBG marcada com radiofármaco para exame miocárdico de imagem.

Preparação do paciente para cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG

No nosso departamento, os pacientes encaminhados para cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG são submetidos a uma consulta médica para coletar informação clínica relevante ao procedimento e à interpretação da imagem, e ainda para informar o paciente a respeito do exame. Grávidas e lactantes requerem cuidado especial. Com elas, é necessário discutir o real benefício do procedimento, a possibilidade de seu adiamento e a existência de alternativas para a avaliação da questão clínica. O iodo livre, quer seja ^{123}I ou ^{131}I , é excretado no leite materno. Logo, recomenda-se a interrupção do aleitamento por pelo menos 36 horas quando se usa ^{123}I -mIBG, e a completa suspensão do aleitamento quando se usa ^{131}I -mIBG.^{5,6}

Por causa do iodo “livre”, a tireoide deve ser bloqueada com perclorato, iodeto de potássio ou solução de Lugol, pelo menos 30 minutos antes da administração de ^{123}I / ^{131}I -mIBG. A dose pode ser ajustada conforme o peso do paciente.

O ^{123}I tem meia-vida de 13,22 horas, sendo degradado por captura de elétron para ^{123}Te com emissão de raio gama de 159 keV, que permite seu uso na obtenção de imagens com a gama-câmara. Além disso, o ^{123}I é degradado com uma pequena fração de fótons de alta energia. O ^{123}I é produzido em um ciclotron por irradiação de xenônio.

Alguns alimentos e fármacos precisam ser descontinuados antes da administração de mIBG, devido à sua conhecida ou suspeita interferência com a captação de mIBG. Recomenda-se ainda descontinuar o uso de alguns fármacos, como antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, opioides e simpatomiméticos, por pelo menos 5 meias-vidas biológicas antes da administração de mIBG.⁷ Além disso, sabe-se que betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) influenciam a captação de mIBG. Por vezes, a suspensão desses medicamentos é considerada não ética, como em

pacientes com psicose e com insuficiência cardíaca (IC). Logo, nem sempre se pode recomendar sua suspensão, devendo essa decisão ser tomada após cuidadosa consideração e de maneira individualizada.

Protocolo para administração de ^{123}I -mIBG e aquisição de imagem planar

Recomendamos a administração do radiofármaco através de cateter venoso (e.g. na veia antecubital), lentamente, por cerca de 2 minutos. Esse procedimento evita alguns efeitos colaterais, como tontura, prurido ou alterações da pressão arterial. Além disso, a mIBG está contraindicada para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao iobenguano ou sulfato de iobenguano.¹

Como já mencionado e a despeito de sua menor disponibilidade, a degradação do ^{123}I acompanha-se de outros fótons que emitem mais energia - 400 keV (2,87%) e 529 keV (1,28%). Tais fótons de alta energia podem penetrar nos septos do colimador. Logo, alguns autores recomendam a aquisição de imagens com um colimador de média energia (ME) para maior precisão na quantificação das imagens.

Protocolos de aquisição de imagem recomendam aquisição precoce 15 minutos após a injeção do radiofármaco e aquisição tardia até 4 horas após a injeção do radiofármaco. As imagens planares devem ser adquiridas na projeção anterior por 10 minutos, usando-se uma matriz 128x128 ou 256x256. Embora um colimador de ME pareça preferível, sua disponibilidade é limitada. Por outro lado, devido à sua ampla disponibilidade, os colimadores de baixa energia e alta resolução (LEHR) são frequentemente usados. As imagens podem ainda ser adquiridas usando-se um limite de contagem para as aquisições precoces (i.e., 1 milhão de contagens), e depois corrigir a duração da aquisição tardia de imagem para degradação entre as duas aquisições. É importante excluir o fígado do campo de visão o máximo possível, pois pode deteriorar a qualidade da imagem miocárdica.¹

Protocolo para aquisição de imagens SPECT e quantificação

Para a aquisição de imagens SPECT, um sistema similar ao de aquisição da perfusão miocárdica é usado, com rotação de 180°, começando em 45° em oblíqua anterior direita e rodando no sentido anti-horário para 45° em oblíqua posterior esquerda. Recomenda-se a aquisição de 64 projeções (32 para cada detector) percorrendo 180°.

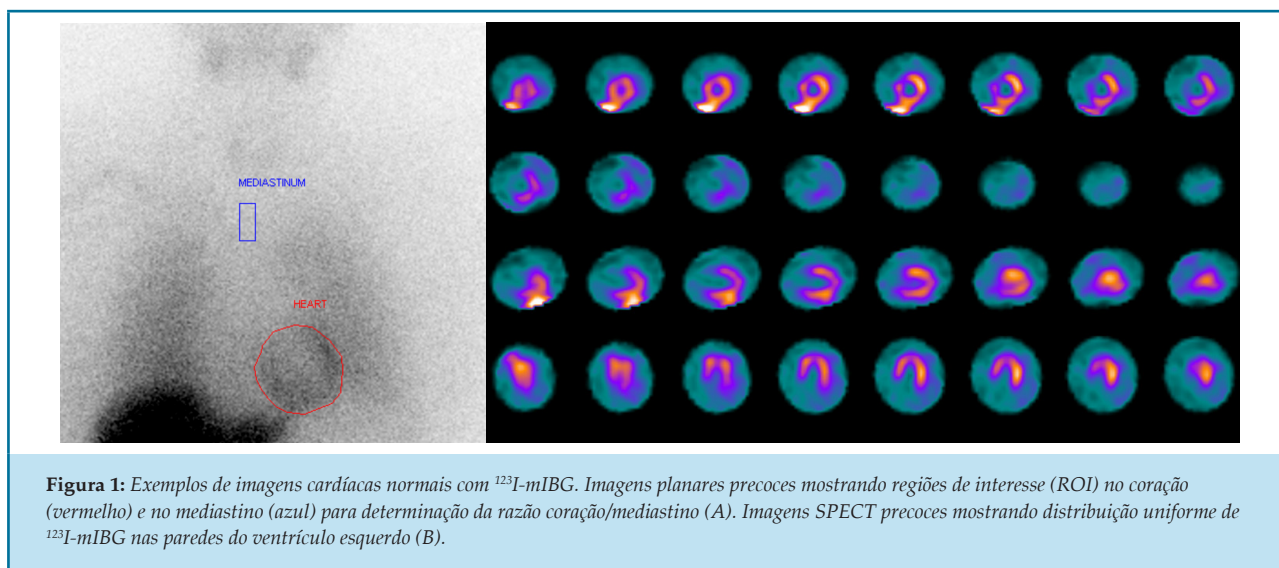
Pode-se fazer a reconstrução usando-se métodos estabelecidos, como retroprojeção filtrada (*filtered backprojection* - FBP), ou métodos iterativos, como OSEM (*ordered subsets expectation maximization*).¹

Vários métodos de quantificação são utilizados para medir a captação miocárdica, sendo o mais simples e prático a RCM (Figura 1).¹ Entretanto, há variações inter-institucionais quanto à RCM, mesmo para valores normais. Em especial, a escolha do colimador contribui para considerável variação.^{8,9} Logo, a padronização da captação miocárdica de ^{123}I -mIBG faz-se necessária. Entretanto, a disponibilidade de abordagens clínicas práticas de padronização é limitada. Para superar tal variação e unificar a RCM proveniente de vários sistemas de aquisição de dados, desenvolveu-se um fantoma de calibração cruzada.^{10,11} A utilização de tal fantoma no Japão e na Europa resultou em coeficientes de conversão para diferentes combinações de colimadores de gama-câmara.^{11,12} Houve boa concordância entre colimadores japoneses e europeus para LEHR, energia baixa-média (LME) e energia média e propósito geral (MEGP). Esses achados podem fornecer uma boa base de comparação dos dados provenientes de diferentes sistemas de colimadores de câmaras.

Uso de cintilografia com ^{123}I -mIBG na ICC

A ação da NE no AR- β miocárdico é o gatilho responsável pela contração muscular, envolvendo a ação sequencial de adenilciclase e AMPc, com subsequente influxo de cálcio através da membrana.¹³ Na ICC, a hiperestimulação adrenérgica benéfica inicial tem efeitos nocivos a longo prazo, podendo resultar em remodelamento cardíaco.¹⁴ Além disso, há uma redução na sensibilidade e na expressão de AR- β , que contribui para piora progressiva da função cardíaca.¹⁵ A IC apresenta altas taxas de mortalidade, sendo cerca de 50% de morte súbita.¹⁶ Em 2014, apenas no Brasil, houve mais de 26.000 mortes relacionadas à IC, tendo aproximadamente metade delas ocorrido no sudeste do país.¹⁷

Embora arritmias, eventos cardíacos letais e prognóstico sejam multifatoriais e tenham vários determinantes, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG isolada ou, mais provavelmente, em combinação com outros determinantes pode ser capaz de melhor selecionar pacientes com ICC e risco elevado. Um grande número de estudos sobre o valor prognóstico da atividade cardíaca simpática avaliada com ^{123}I -mIBG na ICC foi publicado.



Em 1992, Merlet et al.¹⁸ demonstraram o valor prognóstico da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG e sua superioridade em relação aos demais métodos diagnósticos. Em 90 pacientes com ICC (*New York Heart Association* - NYHA classes II a IV) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 45%, avaliados com ventriculografia radioisotópica, a RCM tardia foi o melhor preditor de sobrevida ($p < 0,0001$).¹⁸ Novos estudos confirmaram esses resultados. Um estudo japonês avaliou 414 pacientes consecutivos com doença cardíaca conhecida ou suspeitada, tendo mostrado que, exceto para as mortes não cardíacas, o comprometimento da inervação simpática avaliado por cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG foi o melhor preditor de morte cardíaca.¹⁹

Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu usou cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG para determinar o risco de eventos cardíacos em pacientes com ICC. Os eventos cardíacos foram definidos como morte cardíaca de qualquer causa, transplante cardíaco e arritmias potencialmente fatais. Foi mostrado que pacientes com eventos tinham menor RCM do que aqueles sem eventos (RCM média de 1,51 e 1,97, respectivamente, $p < 0,0001$). Pacientes com uma RCM menor do que 1,75 apresentavam maior risco de eventos, com razão de chance de 7,6 ($p < 0,0001$). Além disso, usando um limiar ótimo de RCM de 1,75, a sobrevida livre de evento por 2 anos foi de 62% para RCM inferior a 1,75, e de 95% para RCM igual ou superior a 1,75

($p < 0,0001$).²⁰ Em revisão sistemática, Verberne et al. analisaram 18 estudos incluindo 1.755 pacientes, tendo observado pior prognóstico para pacientes com ICC, reduzida RCM tardia e elevado *washout* cardíaco.²¹

Em 2010, o estudo prospectivo e multicêntrico ADMIRE-HF confirmou o valor prognóstico da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na ICC. A RCM foi um preditor prognóstico independente de outros marcadores, como peptídeo natriurético cerebral (BNP) e FEVE. Esse estudo incluiu 961 pacientes com ICC e classe NYHA II ou III, FEVE $\leq 35\%$ e terapia medicamentosa otimizada. Progressão da IC, arritmias potencialmente fatais e morte cardíaca foram definidas como eventos cardíacos. O risco de ocorrência de evento foi significativamente maior nos pacientes com RCM $< 1,6$, com taxa de ocorrência de evento em 2 anos de 38% ($p < 0,001$). Além disso, a taxa de mortalidade em 2 anos, tanto para morte cardíaca quanto por todas as causas, diminuiu linearmente com o aumento da RCM, caindo de 20% com RCM $< 1,1$ para 0% com RCM $\geq 1,8$.²² Outros estudos confirmaram o poder da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na avaliação do risco cardíaco em pacientes com ICC. Atualmente, há um esforço para melhor entender a relação entre os achados da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG e a ocorrência de eventos arritmicos. Parece não haver relação linear entre RCM e a ocorrência de arritmia, sugerindo que a avaliação do risco de eventos arritmicos possa ser focada no SPECT,^{14,23} como demonstrado em um estudo com tomografia por emissão de pósitrons.²⁴

Uso de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na seleção de pacientes para dispositivos cardíacos implantáveis

Outra aplicação promissora da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG é para a melhor identificação de pacientes com ICC que se beneficiarão com cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou terapia de ressincronização cardíaca (TRC). A implantação desses dispositivos contribuiu para modificar significativamente a sobrevida de pacientes com ICC,^{25,26} estando recomendada em várias diretrizes.^{27,28} Há, no entanto, um grande número de pacientes que não se beneficia da implantação (i.e. nenhum efeito terapêutico da TRC ou nenhuma descarga terapêutica do CDI).²⁹⁻³¹ Devido à crescente incidência de IC e ao crescente custo a ela associado, uma melhor seleção dos candidatos à implantação desses dispositivos dispendiosos é mandatória. Nesse contexto, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG poderia ser usada para aprimorar a discriminação entre pacientes com possibilidade de se beneficiar com a implantação desses dispositivos e aqueles sem tal possibilidade.

As publicações sobre esse assunto são encorajadoras, ainda que tendo avaliado um número limitado de pacientes. Em estudo com 30 pacientes, Nishioka et al.³² demonstraram que a RCM foi um preditor independente de resposta à TRC ($p = 0,01$). Uma RCM $> 1,36$ teve sensibilidade de 75% e especificidade de 71% para identificar potenciais respondedores à TRC. Resposta à TRC com melhora funcional da FEVE foi observada com frequência significativamente maior em pacientes com dissincronia ventricular esquerda e RCM tardia $\geq 1,6$ em estudo realizado por Tanaka et al.³³ Além disso, a evolução do grupo ao longo de 3 anos foi significativamente mais favorável do que a de pacientes com função simpática mais comprometida. Ademais, a TRC não apenas melhora a função ventricular esquerda, mas também está associada a melhor RCM.³⁴ Isso serve de base para a íntima relação entre atividade nervosa autônoma cardíaca e função ventricular esquerda.

Com relação ao CDI, o estudo ADMIRE-HF mostrou que arritmias possivelmente fatais poderiam ser previstas com uma RCM $< 1,6$.²² A melhor seleção de pacientes para CDI relaciona-se principalmente à prevenção (prevenção primária) e não àqueles pacientes encaminhados para arritmias possível- ou comprovadamente letais (prevenção secundária). Nagahara et al.³⁵ mostraram que a RCM tardia foi preditor da ocorrência de choque do CDI em pacientes com IC e FEVE $< 50\%$ e BNP > 187 pg/ml. Quando combinada com altos níveis de BNP, a RCM $< 1,95$

teve especificidade de 94% e valor preditivo positivo de 82% para o uso apropriado de CDI.³⁵

Além da avaliação da atividade simpática cardíaca global com cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG, há evidência de que, na IC isquêmica, o descompasso da inervação/perfusão regional com maior tamanho do defeito na ^{123}I -mIBG SPECT do que nas imagens de perfusão miocárdica SPECT predisponha a arritmias ventriculares.³⁶⁻³⁸ Em um grande estudo prospectivo de 116 pacientes com ICC, elegíveis para implantação de CDI para prevenção tanto primária quanto secundária de morte súbita cardíaca, SPECT com ^{123}I -mIBG mostrou ser um preditor independente de terapia com CDI apropriada e morte cardíaca.³⁹ A incidência cumulativa de terapia apropriada com CDI por 3 anos de acompanhamento foi significativamente maior quando um defeito relativamente grande estava presente na SPECT com ^{123}I -mIBG (mediana do escore somado ≥ 26). Resultados similares foram obtidos em um estudo prospectivo com tomografia por emissão de pósitrons usando ^{11}C -hidroxiefedrina para avaliar a atividade simpática em cardiopatia isquêmica ($n = 204$), em que o tamanho do defeito de inervação era preditor de mortalidade por causa específica de morte súbita cardíaca independentemente da FEVE e do volume do infarto.²⁴

Triagem com cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG para aprimorar a seleção de candidatos ao CDI parece ser custo-efetiva. A triagem está associada com uma redução na utilização de CDI de 21%, resultando em um número necessário para triar de 5 para prevenir uma implantação de CDI. A triagem reduziu os custos por paciente em US\$5.500 e US\$13.431 (em dólares de 2013) em 2 e 10 anos, respectivamente, em comparação com a não realização da triagem, resultando em perdas de 0,001 e 0,040 anos-vida, respectivamente, em 2 e 10 anos.⁴⁰ Tais achados são encorajadores quanto à melhor discriminação entre respondedores e não respondedores ao CDI. Entretanto, estudos maiores são necessários para melhor definir o papel da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na identificação de respondedores ao CDI na IC. Portanto, aguardam-se ansiosamente os resultados de um grande estudo randomizado (i.e. ADMIRE-ICD).

Uso de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na avaliação de cardiotoxicidade

As antraciclinas foram usadas como agentes antineoplásicos em uma grande variedade de tumores hematológicos e sólidos. Trata-se de poderoso

agente terapêutico, mas com efeitos cardiotóxicos.⁴¹ A cardiotoxicidade pode ser aguda ou crônica, podendo a última surgir após meses ou anos.⁴¹ Alguns fatores de risco são conhecidos, como dose cumulativa, sexo feminino, idade, irradiação prévia, outros quimioterápicos concomitantes e existência de disfunção cardíaca.⁴² Os mecanismos envolvidos podem incluir radicais livres, morte do miócito devida a sobrecarga de cálcio e alteração da função adrenérgica.⁴²

Medidas preventivas foram adotadas em estudos experimentais. Alguns estudos demonstraram que a amifostina pode ser útil na eliminação de radicais hidroxila e superóxido.⁴³ Outros agentes usados são probucol, selênio e L-carnitina. Dexrazoxano tem se mostrado útil como cardioprotetor contra os efeitos cardiotóxicos das antraciclina. Dexrazoxano é um quelante de ferro e resulta em redução de radicais livres. Entretanto, seu uso em crianças tem sido questionado por possível interferência com o efeito antitumor das antraciclina. Betabloqueadores e inibidores da ECA, que são parte do arsenal terapêutico da IC, foram também empregados, tendo sido úteis no tratamento da cardiotoxicidade causada pelas antraciclina. Entretanto, esses agentes não protegem o miocárdio contra a possível cardiotoxicidade da antraciclina. A monitoração da cardiotoxicidade é um desafio, envolvendo uma série de procedimentos, como biópsia endomiocárdica, que, a despeito de fornecer um diagnóstico histopatológico, é um procedimento invasivo e requer avaliação por um patologista experiente.⁴⁴

Disfunção ventricular esquerda é a manifestação mais comum de cardiotoxicidade, podendo contribuir para um aumento da taxa de mortalidade. Exames de imagem tradicionais não invasivos, como ventriculografia radioisotópica e ecocardiografia (ECO) podem ser usados para mostrar alterações, mesmo as sutis, antes que o coração comece a falhar. A ventriculografia radioisotópica não fornece apenas a FEVE, mas gera outras informações úteis sobre a função ventricular esquerda, como a taxa de enchimento de pico. Esses parâmetros podem ser usados para avaliar as funções sistólica e diastólica, respectivamente. A FEVE e a taxa de enchimento de pico parecem correlacionar-se com os estágios precoces da cardiotoxicidade.⁴⁵

Nousiainen et al. avaliaram prospectivamente o comprometimento tardio da função cardíaca em 30 pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos a tratamento com doxorrubicina em dose baixa cumulativa. Os autores descobriram que uma redução > 4% após

dose cumulativa de 200 mg tinha sensibilidade de 90% e especificidade de 72% para induzir cardiotoxicidade tardia.⁴⁶ É importante considerar que uma certa massa celular deve ser danificada antes que a FEVE comece a falhar devido à reserva miocárdica compensatória. Assim, a avaliação da (dis)função ventricular é a abordagem mais apropriada.

Em outro estudo, Dos Santos et al.⁴⁷ avaliaram o efeito cardiotóxico tardio das antraciclina ao analisar a atividade simpática com ^{123}I -mIBG. Esse estudo foi realizado em uma amostra de 89 jovens, com idade média de 5,4 anos e similar distribuição por sexo. Enquanto pacientes em quimioterapia apresentaram uma redução na FEVE comparada à de controles, não houve diferença na RCM precoce nem na tardia e nem na taxa de *washout* de ^{123}I -mIBG.⁴⁷ A ^{123}I -mIBG tem boa reprodutibilidade e parece sensível o suficiente para detectar alterações na inervação adrenérgica antes que ocorra disfunção ventricular.

Um estudo recente analisou a interrelação da RCM e da taxa de *washout* com os parâmetros obtidos em ECO, como *strain* global longitudinal e radial (GLS e GRS, respectivamente), e os marcadores séricos. Os autores avaliaram 59 mulheres com câncer de mama, 1 ano após tratamento com antraciclina. Os parâmetros mais robustos foram os obtidos com cintilografia com ^{123}I -mIBG - RCM tardia e taxa de *washout*. Entretanto, é importante enfatizar que houve uma significativa correlação entre RCM e GRS.⁴⁸

Em outro estudo menor (n = 9), avaliou-se o uso da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG para analisar a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe e a (dis)função ventricular. Os dados sugerem que, em pacientes com FEVE persistentemente diminuída, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG possa indicar se ocorrerá recuperação e, consequentemente, se o tratamento poderá ser reiniciado.⁴⁹ Considerando-se todos esses dados preliminares, parece possível avaliar cardiotoxicidade com cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG, que, em combinação a parâmetros de função mecânica ventricular esquerda, parece promissor para uso clínico de rotina nos pacientes oncológicos.

Uso de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG na avaliação de isquemia e diabetes mellitus

A cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG também pode ser usada na avaliação de isquemia e em pacientes com diabetes mellitus (DM). É importante salientar a associação de DM com neuropatia autônoma.

A avaliação de isquemia com ^{123}I -mIBG é importante, pois, se comparada aos miócitos, a inervação simpática é mais suscetível a isquemia. Tal diferença na suscetibilidade à isquemia pode ser a base da arritmogenicidade.⁵⁰

Simões et al. avaliaram os achados eletrofisiológicos no miocárdio desnervado de 67 pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com reperfusão precoce. Correlacionaram os achados eletrofisiológicos obtidos na cintilografia de perfusão com ^{201}Tl de repouso com os da inervação simpática obtidos com ^{123}I -mIBG. Os dados mostraram discordância quanto ao tamanho no exame de perfusão se comparado ao ^{123}I -mIBG em 90% dos pacientes. Em outras palavras, as alterações adrenérgicas relacionadas a isquemia são mais pronunciadas do que os defeitos de perfusão isolados. Além disso, os achados eletrofisiológicos mostraram que tais áreas com descompasso perfusão/inervação correlacionavam-se com repolarização prolongada.³⁶

A neuropatia autônoma diabética é a complicação mais comum e preocupante do DM. Embora o envolvimento do sistema nervoso autônomo seja em geral difuso, os sintomas podem estar confinados a um único órgão-alvo ou sistema-alvo. O exato mecanismo ainda não foi esclarecido. Assim como ocorre em outras doenças, a cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG permite a avaliação da atividade simpática. Numerosos relatos mostraram que, em diabéticos, anormalidades de captação da ^{123}I -mIBG correlaciona-se com pior prognóstico, mesmo na ausência de neuropatia clínica.^{51,52} Intolerância à glicose acha-se associada com elevação do risco de DM tipo 2 e doença cardiovascular. Entretanto, Asgahr et al.⁵³ mostraram que medidas globais e regionais da captação e *washout* de ^{123}I -mIBG, assim como a função cardíaca autônoma, não diferiram entre indivíduos com intolerância à glicose e controles saudáveis.

Outro estudo avaliou o impacto do DM na inervação cardíaca simpática em pacientes com IC. Diabéticos com IC apresentaram menor captação cardíaca de ^{123}I -mIBG do que pacientes com IC sem DM ou diabéticos sem IC e com um grau similar de disfunção autônoma. A HbA1c correlacionou-se com o grau de redução de captação cardíaca de ^{123}I -mIBG.⁵⁴ Portanto, é importante entender que o DM pode ter impacto na atividade simpática do miocárdio e que tais pacientes apresentam elevação do risco para eventos.

Conclusão

A atividade simpática cardíaca pode ser avaliada de maneira não invasiva através de cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG. Entretanto, a falta de padronização da análise de aquisição e pós-aquisição dificultou a comparação entre diferentes instituições, e, conseqüentemente, a implementação clínica em larga escala. A calibração cruzada de combinações de colimador de gama-câmara resultou em boa reprodutibilidade com pequena variação inter- e intraobservador. Ademais, os resultados da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG padronizada parecem ter bom valor prognóstico. Logo, maiores objeções à implementação clínica parecem ter sido superadas. Além disso, o uso da RCM padronizada permite o desenvolvimento de pontos de corte prognósticos universais (risco alto vs. baixo). Tais pontos de corte podem ser calculados por reanálise dos dados de estudos multicêntricos prévios. Por fim, vale enfatizar que a padronização da RCM é essencial para a preparação de modelos de risco adequados. Concluindo, o aprimoramento da padronização e da validação da cintilografia miocárdica com ^{123}I -mIBG aumentará a aceitação da aplicação de manuseio individual da IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Obtenção de dados: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Análise e interpretação dos dados: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Redação do manuscrito: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ.

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. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M, et al; EANM Cardiovascular Committee; European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802-12. doi: 10.1007/s00259-010-1491-4.
2. Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S, et al. Feedback inhibition of catecholamine release by two different α -adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. *Circulation*. 2002;106(19):2491-6. PMID: 12417548.
3. Chen GP, Tabibiazar R, Branch KR, Link JM, Caldwell JH. Cardiac receptor physiology and imaging: an update. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(6):714-30. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.09.008.
4. Wieland DM, Wu JJ, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21(4):349-53. PMID: 7381563.
5. Hedrick WR, Di Simone RN, Keen RL. Radiation dosimetry from breast milk excretion of radioiodine and pertechnetate. *J Nucl Med*. 1986;27(10):1569-71. PMID: 3020191.
6. Hsiao E, Huynh T, Mansberg R, Bautovich G, Roach P. Diagnostic I-123 scintigraphy to assess potential breast uptake of I-131 before radioiodine therapy in a postpartum woman with thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2004;29(8):498-501. PMID: 15249829.
7. Travin MI. Clinical applications of myocardial innervation imaging. *Cardiol Clin*. 2016;34(1):133-47. doi: 10.1016/j.ccl.2015.06.003.
8. Verberne HJ, Feenstra C, de Jong WM, Somsen GA, van Eck-Smit BL, Busemann Sokole E. Influence of collimator choice and simulated clinical conditions on 123I-MIBG heart/mediastinum ratios: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(9):1100-7. doi: 10.1007/s00259-005-1810-3.
9. Verschure DO, de Wit TC, Bongers V, Hagen PJ, Sonneck-Koenne C, D'Aron J, et al. 123I-MIBG heart-to-mediastinum ratio is influenced by high-energy photon penetration of collimator septa from liver and lung activity. *Nucl Med Commun*. 2015;36(3):279-85. doi: 10.1097/MNM.0000000000000238.
10. Nakajima K, Matsubara K, Ishikawa T, Motomura N, Maeda R, Akhter N, et al. Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):843-51. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.08.002.
11. Nakajima K, Okuda K, Yoshimura M, Matsuo S, Wakabayashi H, Imanishi Y, et al. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(5):970-8. doi: 10.1007/s12350-014-9916-2.
12. Verschure DO, Poel E, Nakajima K, Okuda K, van Eck-Smit BL, Somsen GA, et al. A European myocardial 123I-MIBG cross-calibration phantom study. *J Nucl Cardiol*. 2017 Jan 24. doi: 10.1007/s12350-017-0782-6. [Epub ahead of print].
13. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307(4):205-11. doi: 10.1056/NEJM198207223070401.
14. Verschure DO, Veltman CE, Manrique A, Somsen GA, Koutelou M, Katsikis A, et al. For what endpoint does myocardial 123I-MIBG scintigraphy have the greatest prognostic value in patients with chronic heart failure? Results of a pooled individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(9):996-1003. doi: 10.1093/ehjci/jeu044.
15. Chirumamilla A, Travin MI, editors. Cardiac applications of 123I-MIBG imaging. *Semin Nucl Med*. 2011;41(5):374-87. doi:10.1053/j.semnuclmed.2011.04.001
16. Hage FG, Aggarwal H, Patel K, Chen J, Jacobson AF, Heo J, et al. The relationship of left ventricular mechanical dyssynchrony and cardiac sympathetic denervation to potential sudden cardiac death events in systolic heart failure. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):78-85. doi: 10.1007/s12350-013-9807-y.
17. Ministério da Saúde. Datasus. Óbitos infantis-Brasil [Internet]. Brasília; 2015. [Citado em 2016 dez.10] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
18. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé J, Moysé D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992;33(4):471-7. PMID: 1552326.
19. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1998;5(6):579-90. PMID: 9869480.
20. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambucetti G, et al. I-123-MIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):535-46. doi: 10.1007/s00259-007-0639-3
21. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1147-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehn113.
22. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
23. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJ, Jacobson AF. 123I-MIBG SPECT for evaluation of patients with heart failure. *J Nucl Med*. 2015;56 Suppl 4:25S-30S. doi: 10.2967/jnumed.115.157503.
24. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ, Michalek SM, Baldwa S, Mashtare TL, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.096.
25. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
26. Connolly S, Hallstrom A, Cappato R, Schron E, Kuck K-H, Zipes D, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8. doi: 10.1053/ehj.2000.2476.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
28. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NM, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012;126(14):1784-800. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182618569
29. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25):3760-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7.

30. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1357-65. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.073.
31. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM; MIRACLE and MIRACLE ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J*. 2006;151(4):837-43. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.024.
32. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852-9. doi: 10.1016/j.nuclcard.2007.08.004.
33. Tanaka H, Tatsumi K, Fujiwara S, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on cardiac sympathetic activity in heart failure patients with wide QRS duration. *Circ J*. 2011;76(2):382-9. PMID: 22130315.
34. Scholtens A, Braat A, Tuinenburg A, Meine M, Verberne H. Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):567-73. doi: 10.1007/s10741-013-9400-0.
35. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008;49(2):225-33. doi: 10.2967/jnumed.107.042564.
36. Simões MV, Barthel P, Matsunari I, Nekolla SG, Schömig A, Schwaiger M, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2004;25(7):551-7. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.016.
37. Sasano T, Abraham MR, Chang KC, Ashikaga H, Mills KJ, Holt DP, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2266-75. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.062.
38. Marshall A, Cheetham A, George RS, Mason M, Kelion AD. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart*. 2012;98(18):1359-65. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302321.
39. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2769-77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.066.
40. O'Day K, Levy WC, Johnson M, Jacobson AF. Cost-Effectiveness Analysis of Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging for Screening Heart Failure Patients Eligible for an Implantable Cardioverter Defibrillator in the USA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(3):361-73. doi: 10.1007/s40258-016-0234-5.
41. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, Mookadam F, Lee H. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):511-8. doi: 10.1586/14779072.2015.1032940.
42. Smith TA, Phyu SM, Akabuogu EU. Effects of administered cardioprotective drugs on treatment response of breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2016;36(1):87-93. PMID: 26722031.
43. Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans VJ. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(4):329-34. doi: 10.1007/s002800050048.
44. Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, Zarifian A, Homaei Shandiz F, Fazlinezhad A. Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. *Cardiology*. 2016;134(1):47-53. doi: 10.1159/000442722.
45. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One*. 2014;9(5):e96736. doi: 10.1371/journal.pone.0096736.
46. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British journal of cancer*. 2002;86(11):1697-700. doi: 10.1038/sj.bjc.6600346.
47. Dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, da Silva ET, Aragon DC, Junior JS. Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by 123I-mIBG cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(1):256-264. doi: 10.1007/s12350-015-0309-y.
48. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):957-67. doi: 10.1007/s00280-015-2874-9.
49. Stokkel MP, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. *Nucl Med Commun*. 2013;34(1):19-24. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835ae523.
50. Miyazaki T, Zipes DP. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K⁺, low pH, and adenosine. Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Circ Res*. 1990;66(2):289-301. PMID: 2153468.
51. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):610-8. doi: 10.1016/0735-1097(94)00459-4.
52. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T, Masuda I, Kudoh T, Tateno M, et al. Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med*. 1996;37(12):1985. PMID: 8970519.
53. Asghar O, Arumugam P, Armstrong I, Ray S, Schmitt M, Malik R. Individuals with impaired glucose tolerance demonstrate normal cardiac sympathetic innervation using I-123 mIBG scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1262-8. doi: 10.1007/s12350-015-0070-2.
54. Paolillo S, Rengo G, Pagano G, Pellegrino T, Savarese G, Femminella GD, et al. Impact of diabetes on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2395-401. doi: 10.2337/dc12-2147.

PONTO DE VISTA

Dança, Insuficiência Cardíaca e Função Erétil: Perspectiva de Melhor Manejo Clínico?

Dance, Heart Failure and Erectile Function: Perspective of Better Clinical Management?

Tales de Carvalho, Ana Inês Gonzáles, Daiane Pereira Lima, Adair Roberto Soares dos Santos

Centro da Ciência da Saúde e do Esporte, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Na fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca (IC) tem-se dado destaque à hiperatividade simpática e à inflamação sistêmica de baixa intensidade, aspectos também presentes na disfunção erétil (DE). O exercício físico constitui-se estratégia que proporciona melhora desses parâmetros sendo plausível a hipótese de que quando exercido por meio da dança proporcionaria melhores resultados. Ao unir atividade física e música, a dança seria capaz, dentre outros mecanismos favoráveis, aprimorar o funcionamento das redes neurais centrais e periféricas, contribuindo para o restabelecimento da normalidade da função neuro-hormonal e redução da resposta inflamatória, o que aumentaria a eficácia do tratamento tanto da IC quanto da DE.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, de grande morbidade e alta taxa de mortalidade, constituindo-se em um dos maiores problemas contemporâneos de saúde. Na sua fisiopatologia, tem-se dado destaque à hiperatividade simpática, ao remodelamento ventricular e, mais recentemente, aos fatores inflamatórios e pró trombóticos, aspectos fisiopatológicos que mantêm forte vínculo entre si, influenciando na perpetuação, prognóstico e gravidade da doença.¹

Nos pacientes com IC, tem sido observada alta prevalência de disfunção sexual, e mais especificamente de disfunção erétil (DE), a qual é considerada preditora de

risco cardiovascular, e de morte por causa cardiovascular e por todas as causas. Portanto, a DE possui grande importância em termos de saúde pública, sendo capaz de prejudicar gravemente a saúde e a qualidade de vida,² com características fisiopatológicas em comum com a IC.

Neste contexto, o exercício físico, especialmente a dança por suas peculiaridades, representa uma intervenção com grande potencial de beneficiar ambas as situações, IC e DE.

Desenvolvimento

Nas fisiopatologias da DE e da IC, têm sido observados elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, associados a um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo,^{3,4} o que pode ser caracterizado como um fenômeno primariamente inflamatório e neurovascular.

A hiperatividade simpática tem importante função compensatória na fase inicial da IC. Sua manutenção, no entanto, contribui para posterior agravamento da disfunção cardíaca que coexiste com o aumento significativo da vasoconstrição central e periférica,¹ que promove o aumento do tônus da musculatura lisa do pênis e vasoconstrição dos vasos penianos, presentes na DE.^{3,4}

Assim como a hiperatividade simpática, o sistêmico processo inflamatório de baixo grau, caracterizado como subclínico nos pacientes com DE,¹ contribui para a disfunção endotelial³ e consequente redução da capacidade de dilatação arterial peniana.² Ambas as situações, modulação autonômica anormal e inflamação subclínica, estão igualmente presentes na DE e IC.³

Recentemente, estudos de neurociência identificaram uma base neural, que somada à ação humoral e imune, é capaz de reflexamente monitorar e ajustar a resposta inflamatória em condições fisiológicas, denominado

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / fisiopatologia, Exercício Aeróbico, Dança, Sistema Nervoso Autônomo, Inflamação.

Correspondência: Ana Inês Gonzáles

Rua Guerino Menegaro, N: 264. CEP: 88914-000, Areais Brancas, Balneário Arroio do Silva, SC – Brasil.

E-mail: anainesgonzales@gmail.com

de “reflexo inflamatório”.⁵ Neste contexto, o sistema nervoso, que recebe informação do sistema imunitário na forma de mediadores solúveis e de neurônios sensoriais, também é capaz de suprimir a inflamação,⁵ presente tanto na IC quanto na DE.

Entretanto, em condições patológicas caracterizadas por uma hiperexcitação simpática e/ou supressão vagal, como no caso da IC, o reflexo inflamatório encontra-se comprometido. Nesse caso, o exercício físico pode desempenhar papel importante, contribuindo para a adequação da modulação autonômica e o controle da inflamação. O exercício físico tem potencial para produzir algo semelhante também na DE, sendo capaz de favorecer a função erétil pelos mesmos mecanismos, ou seja, aprimoramento da modulação autonômica e controle da inflamação.⁶⁻⁸

Tradicionalmente, o exercício aeróbico prescrito para pacientes com IC é de intensidade moderada com carga constante. Ou seja, prevalece o treinamento contínuo, com protocolos que habitualmente incluem apenas exercícios cíclicos convencionais. Na prática clínica, este tipo de treinamento pode gerar monotonia, resultando em baixa motivação e pequena aderência dos pacientes aos programas de reabilitação cardíaca. Neste contexto, a dança, atividade lúdica e prazerosa, que facilmente pode ser incorporada à vida social, vem configurando-se como alternativa com grande potencial.^{9,10}

A dança, ao associar atividade física e música, acentua os benefícios físicos, cognitivos e emocionais, favorecendo sobremaneira a integração social.⁹ Ou seja, possibilita, mais do que uma mera somatória, uma verdadeira sinergia de benefícios decorrentes do exercício físico e da música.^{9,10} Assim como a atividade física, a música é capaz de ativar o funcionamento do organismo, em especial do sistema nervoso, tendo a propriedade de ao penetrar no ouvido humano, transformar ondas musicais em atividades elétricas que transmitem informações para regiões talâmicas e subtalâmica e concomitantemente também para o sistema límbico, considerado a unidade responsável pelas emoções e comportamentos sociais.⁹

O hipotálamo, pertencente ao sistema límbico e considerado o principal centro da expressão emocional e do comportamento sexual, também é estrutura central envolvida no reflexo inflamatório. Assim, sua ativação torna plausível a hipótese de que a dança possa ser uma intervenção capaz de modular positivamente a resposta inflamatória, por meio da ativação de vias colinérgicas

anti-inflamatórias, de forma similar ou até mesmo superior ao exercício físico convencional, ao mesmo tempo em que promove um aumento na ativação vagal.⁵

Considerando-se aspectos semelhantes na fisiopatologia, que explicam a grande prevalência de DE em pacientes com IC, é plausível a hipótese de que a dança seja eficaz no tratamento concomitante de ambas as situações. Entretanto, até o momento, um único estudo observacional (caso controle), realizado pelo nosso grupo, demonstrou que pacientes com doenças cardiovasculares (coronariopatas e hipertensos) praticantes de dança de salão apresentam menor chance de desenvolver disfunção sexual, sendo que nenhum estudo foi encontrado sobre a influência da dança nos pacientes com IC.¹⁰ Algo que representa uma lacuna na literatura.

Conclusões

Considerando-se as semelhanças observadas nas fisiopatologias da IC e DE, particularmente em relação à modulação autonômica e inflamação, a dança se apresenta como terapêutica promissora de ambas as situações.

A inexistência de estudos que tenham avaliado o efeito da dança no tratamento concomitante da IC e DE corresponde a uma lacuna na literatura a ser preenchida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Carvalho T, Gonzáles AI, Lima DP, Santos ARS. Redação do manuscrito: Carvalho T, Gonzáles AI, Lima DP, Santos ARS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho T, Gonzáles AI, Lima DP, Santos ARS. Supervisão / como investigador principal: Carvalho T, Gonzáles AI, Lima DP, Santos ARS.

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. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015.
2. Alberti L, Torlasco C, Lauretta L, Loffi M, Salonia A, Margonato A, et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology*. 2013;1(2):177-91. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00048.x.
3. Rodrigues FL, Fais RS, Tostes RC, Carneiro FS. There is a link between erectile dysfunction and heart failure: it could be inflammation. *Curr Drug Targets*. 2015;16(5):442-50. PMID: 25892310.
4. Rodrigues FL, Lopes RA, Fais RS, de Oliveira L, Prado CM, Tostes RC, et al. Erectile dysfunction in heart Failure rats is associated with increased neurogenic contractions in cavernous tissue and internal pudendal artery. *Life Sci*. 2016;145:9-18. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.005.
5. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-90. doi: 10.1038/nature01321.
6. Sties SW, Ulbrich AZ, Mara LS, Gonzáles AI, Netto AS, Carvalho T, et al. Influence of high intensity training on erectile function of patients with heart failure. *Global Heart*. 2013;1(9):270-1.
7. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF, Chien MY. Effects of exercise training on autonomic function in chronic heart failure: systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:591708. doi: 10.1155/2015/591708.
8. Guasch E, Benito B, Nattel S. Exercise training, inflammation and heart failure: working out to cool down. *J Physiol*. 2010;588(Pt 14):2525-6. doi: 10.1113/jphysiol.2010.194134.
9. Gomes Neto M, Menezes MA, Oliveira Carvalho V. Dance therapy in patients with chronic heart failure; a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2014;28(12):1172-9. doi: 10.1177/0269215514534089.
10. Gonzáles AI, Braga HO, Sties SW, Mara LS, Carvalho GD, Carvalho T, et al. Sexual function and cardiopulmonary capacity in coronary and hypertensive practitioners of dance. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2015;20(4):366-75. doi: http://dx.doi.org/10.12820/rbafs.v.20n4p366.

RELATO DE CASO

Taquicardiomiopatia e Oxigenação Extracorpórea por Membrana: a Propósito de um Caso***Tachycardiomyopathy and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report***

Joana Malheiro, João Almeida, Daniel Caeiro, Adelaide Dias, Marlene Fonseca, Vasco Gama

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Espinho – Portugal

Introdução

A Taquicardiomiopatia (TCM) é uma causa rara, mas potencialmente reversível, de miocardiopatia e choque cardiogênico. É definida por disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo secundária a uma taquiarritmia persistente, com recuperação parcial (em doentes com cardiopatia estrutural prévia) ou total (em doentes sem doença estrutural prévia), após normalização do ritmo cardíaco.¹ A arritmia mais comumente implicada é a fibrilação auricular. As alterações hemodinâmicas que caracterizam o doente com TCM incluem: aumento dos volumes telediastólico e telesistólico ventriculares, hipocinesia global, aumento das pressões de enchimento ventricular e da artéria pulmonar, e, por fim, diminuição da Fração de Ejeção (FE).^{1,2} Manifesta-se clinicamente por um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, podendo, em alguns casos, evoluir para choque cardiogênico. Não existem métodos específicos para identificar a presença de TCM. Normalmente, o diagnóstico é feito retrospectivamente com normalização ou a melhoria da disfunção ventricular esquerda, por meio da reversão ou do controle da taquiarritmia. As complicações mais frequentes da TCM são eventos embólicos, complicações pela evolução da gravidade da arritmia com degeneração para Taquicardia Ventricular (TV) / Fibrilação Ventricular (FV) e choque cardiogênico.³ O tratamento inclui medidas de suporte hemodinâmico, controle de frequência e reversão a ritmo sinusal, quando possível.² A Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) é um dispositivo mecânico, que permite garantir a oxigenação sanguínea e

a perfusão de órgãos nobres, por períodos prolongados de tempo, em doentes com falência pulmonar e/ou cardíaca.⁴ A utilização deste dispositivo permite manter o doente vivo e hemodinamicamente estável, servindo como ponte para uma eventual recuperação, para transplante, para tomada de decisão ou até como "ponte para outra ponte" (por exemplo, como ponte para LVAD como terapêutica de destino). No choque cardiogênico de etiologia potencialmente reversível, esta medida pode ser *lifesaving*, uma vez que assume temporariamente a função cardíaca, durante a fase refratária, intrínseca e reversível do choque cardiogênico, até sua recuperação, minimizando o esforço miocárdico, melhorando a perfusão de órgãos e preservando a função renal.⁴ Os autores descrevem um caso de uma doente com choque cardiogênico secundário à TCM em que o uso de ECMO foi preponderante para sua evolução.

Caso clínico

Mulher de 54 anos, com antecedentes de HTA, dislipidemia, obesidade e estenose mitral reumática. Foi submetida, no dia 5 de maio de 2015, à implantação de prótese mecânica mitral (St. Jude, n.º 29) sem intercorrências e com ecocardiograma à data de alta com prótese mecânica normofuncionante, além de função biventricular preservada. Recorre ao serviço de urgência em 6 de julho de 2015, por quadro com cerca de 1 mês de evolução de palpitações e agravamento progressivo do padrão habitual de dispneia, com queixas de dispneia para mínimos esforços (habitualmente para moderados esforços), ortopneia e dispneia paroxística noturna. Referia, ainda, suspensão de anti-hipertensor na avaliação ao primeiro mês de pós-operatório, por hipotensão sintomática (lipotimias). Negava dor torácica e história recente de infeção. À admissão no serviço de urgência, apresentava sinais

Palavras-chave

Cardiomiopatias, Taquicardia, Choque Cardiogênico, Oxigenação por Membrana Extracorpórea, Fibrilação Atrial.

Correspondência: Joana Malheiro

Rua de Grijó, 100, 4E. CEP: 4150. Lordelo do Ouro, Porto – Portugal
E-mail: joana.norb@gmail.com; 06725@chvng.min-saude.pt

de baixo débito com acidose láctica compensada (lactatos de 6,5 mmol/L) na gasometria arterial. Analiticamente destacavam-se anemia normocítica/normocrômica (Hgb 11,6 g/dL), elevação da troponina T (1,96 ng/mL) e Índice Internacional Normalizado (INR) supratrapêutico (6,0). O eletrocardiograma revelou fibrilação atrial com Resposta Ventricular Rápida (RVR) e o ecocardiograma mostrou prótese mecânica normofuncionante, sem regurgitação, insuficiência tricúspide moderada e hipocinesia global do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, com depressão severa da função sistólica biventricular (Figura 1). Por suspeita de agravamento da função sistólica associada à fibrilação atrial com RVR, foi realizada tentativa de cardioversão química com amiodarona e, posteriormente, elétrica (100 J), com sucesso. Após cardioversão elétrica, apresentou vários episódios de TV, um dos quais com necessidade de cardioversão, por perda de consciência e, posteriormente, episódio de FV desfibrilhada com sucesso. Pela instabilidade elétrica e eventual necessidade de suporte ventricular, foi transferida para a Unidade de

Cuidados Intensivos Coronárias. À admissão na unidade, foi iniciada dobutamina, com boa resposta hemodinâmica e gasométrica, reiniciando posteriormente instabilidade elétrica e apresentando paragem cardiorrespiratória em FV, desfibrilhada com sucesso. Por não tolerar a dobutamina, e dado o contexto de choque cardiogênico refratário, decidiu-se iniciar suporte hemodinâmico com ECMO (*CARDIOHELP System® of Maquet*) venoarterial, bem como ventilação mecânica invasiva. Foram colocadas, por técnica de Seldinger, cânulas de drenagem venosa pela veia femoral comum direita (cateter 25 F) e cânula arterial pela artéria femoral direita (cateter 19 F). O fluxo de sangue inicial foi de 3,6 L/minuto, com fluxo de gás (*sweeper* com oxigênio puro) de 3,5 L/minuto. Inicialmente, ainda manteve instabilidade elétrica com vários episódios de TV polimórfica e QTc longo, motivo pelo qual a amiodarona foi suspensa, e foi implantado *pacemaker* provisório (PM) para *overdrive pacing*. Nos dias subsequentes, evoluiu com maior estabilidade hemodinâmica e elétrica (mantinha ritmo de fibrilação atrial), verificando-se melhoria progressiva da função sistólica do ventrículo esquerdo no controle

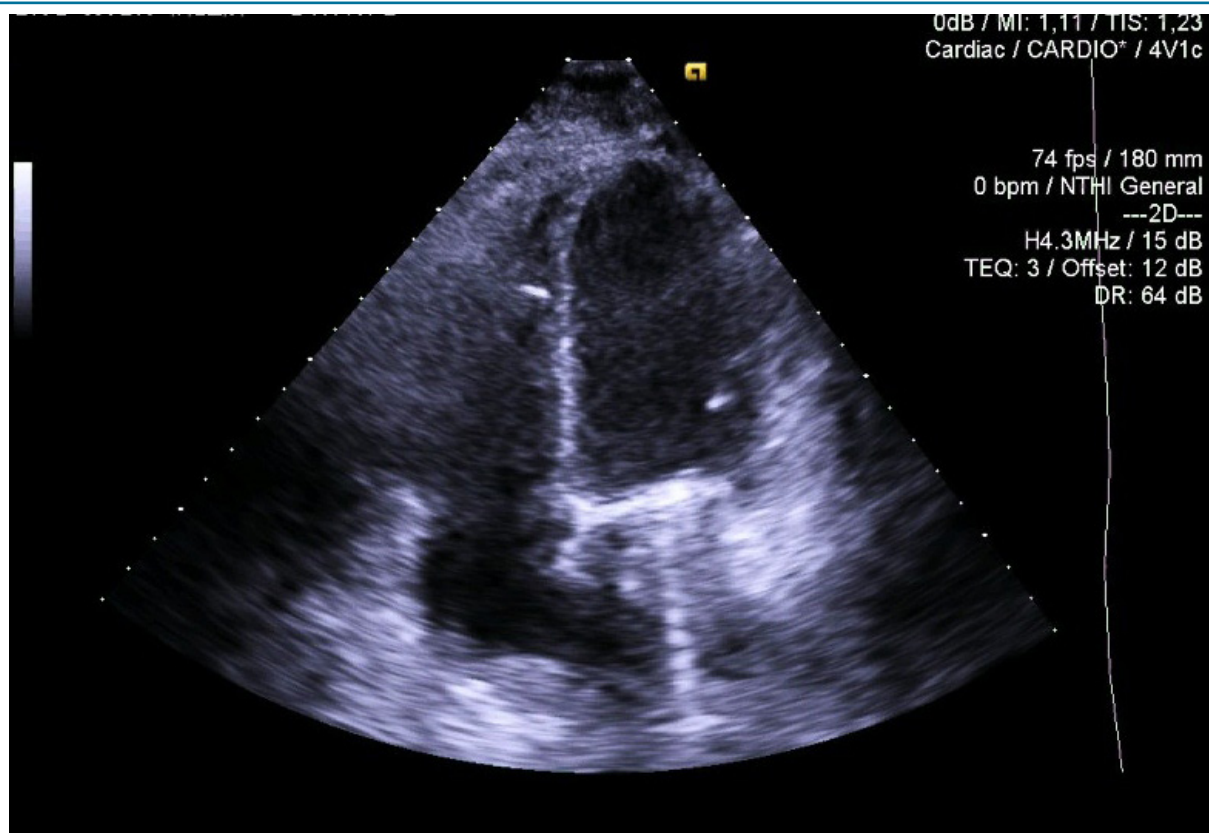


Figura 1 – O ecocardiograma transtorácico efetuado à admissão revelou hipocinesia global do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, com depressão severa da função sistólica biventricular.

ecocardiográfico. A Figura 3 sumariza a evolução dos dados hemodinâmicos, gasométricos e parâmetros instituídos.

Foi removida a ECMO venoarterial ao quinto dia, o *pacemaker* provisório no sexto dia e, no oitavo dia, foi extubada, mantendo estabilidade clínica. Foram iniciados betabloqueador e digoxina no 11º dia de internamento, com boa tolerância hemodinâmica e bom controle de ritmo cardíaco. Realizou coronariografia, que excluiu doença coronária epicárdica, e ressonância magnética cardíaca, que não mostrou sinais de edema ou fibrose miocárdica. À data de alta, em ritmo de fibrilação atrial com resposta ventricular controlada e ecocardiograma transtorácico com prótese mitral normofuncionante, com insuficiência protésica ligeira, IT ligeira, depressão moderada da FSVE com FE de 40% e FSVD conservada (Figura 2).

Discussão

A TCM, sendo uma entidade rara e de difícil diagnóstico, pode evoluir de forma desfavorável, quando não diagnosticada precocemente. Por não existirem métodos específicos para seu diagnóstico, este é estabelecido por um

alto índice de suspeição clínica, com base na história e nos achados clínicos. Fenelon et al. propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico de TCM: miocardiopatia dilatada ou insuficiência cardíaca; arritmia cardíaca crônica ou persistente, incluindo a taquicardia supraventricular incessante, fibrilação auricular ou *flutter* e TV incessante.⁵ Geralmente, uma taquicardia que ocorre em 10 a 15% do dia pode resultar em miocardiopatia.² A frequência ventricular que origina a TCM não está definida, mas qualquer frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto pode ser relevante.² No caso apresentado, a suspeita diagnóstica de TCM foi determinada pela presença de fibrilação atrial *de novo* com início de sintomas no mês prévio, associada a clínica de insuficiência cardíaca, diagnóstico este que foi confirmado após recuperação progressiva da FSVE com o controle da frequência, e perante a exclusão de patologia coronária e miocardite. Como diagnóstico diferencial, poderia ser colocada a hipótese de cardiomiopatia de estresse, no entanto a evolução arrastada e a inexistência de uma "causa aguda de estresse" além dos dados ecocardiográficos, não são corroboram esta patologia. Uma vez que a TCM se caracteriza por ser reversível, o prognóstico

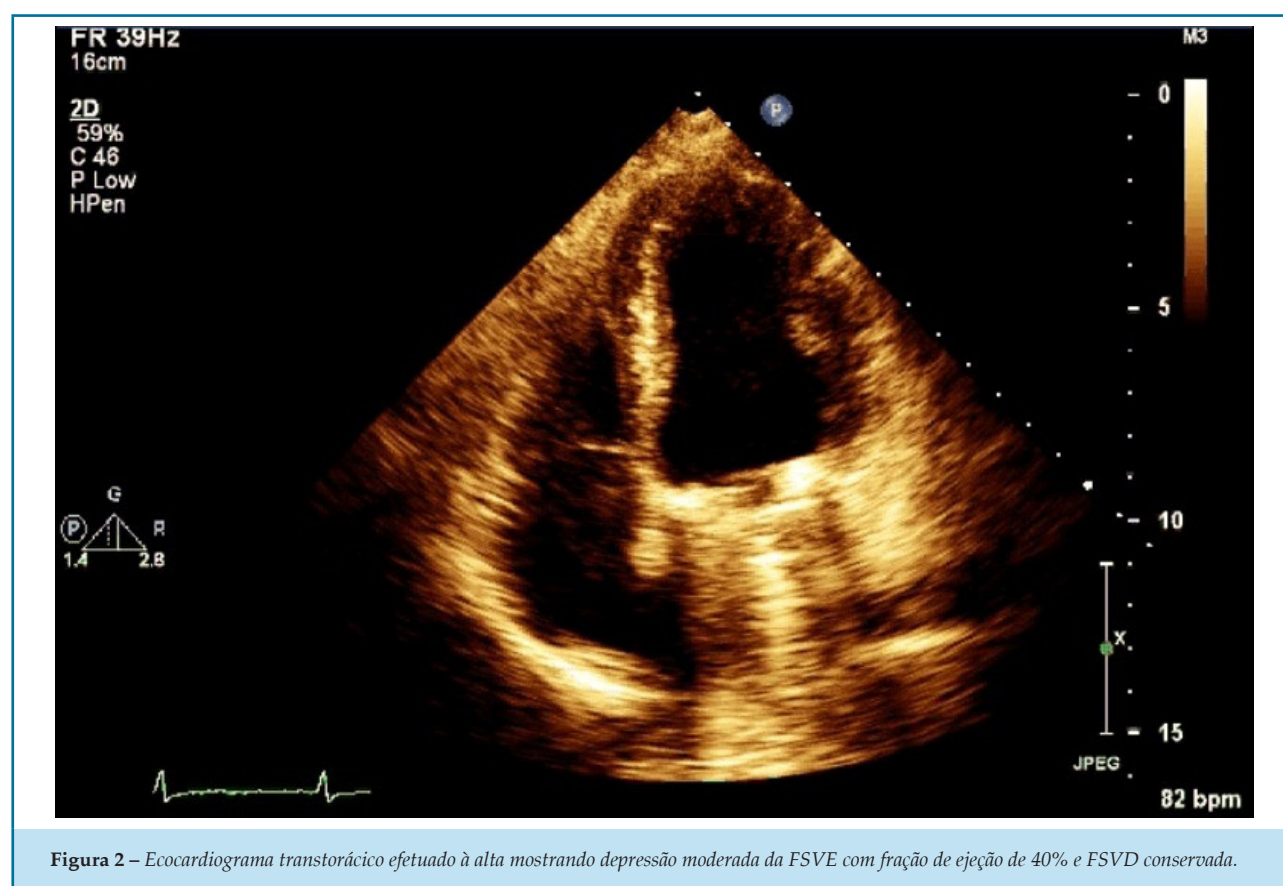
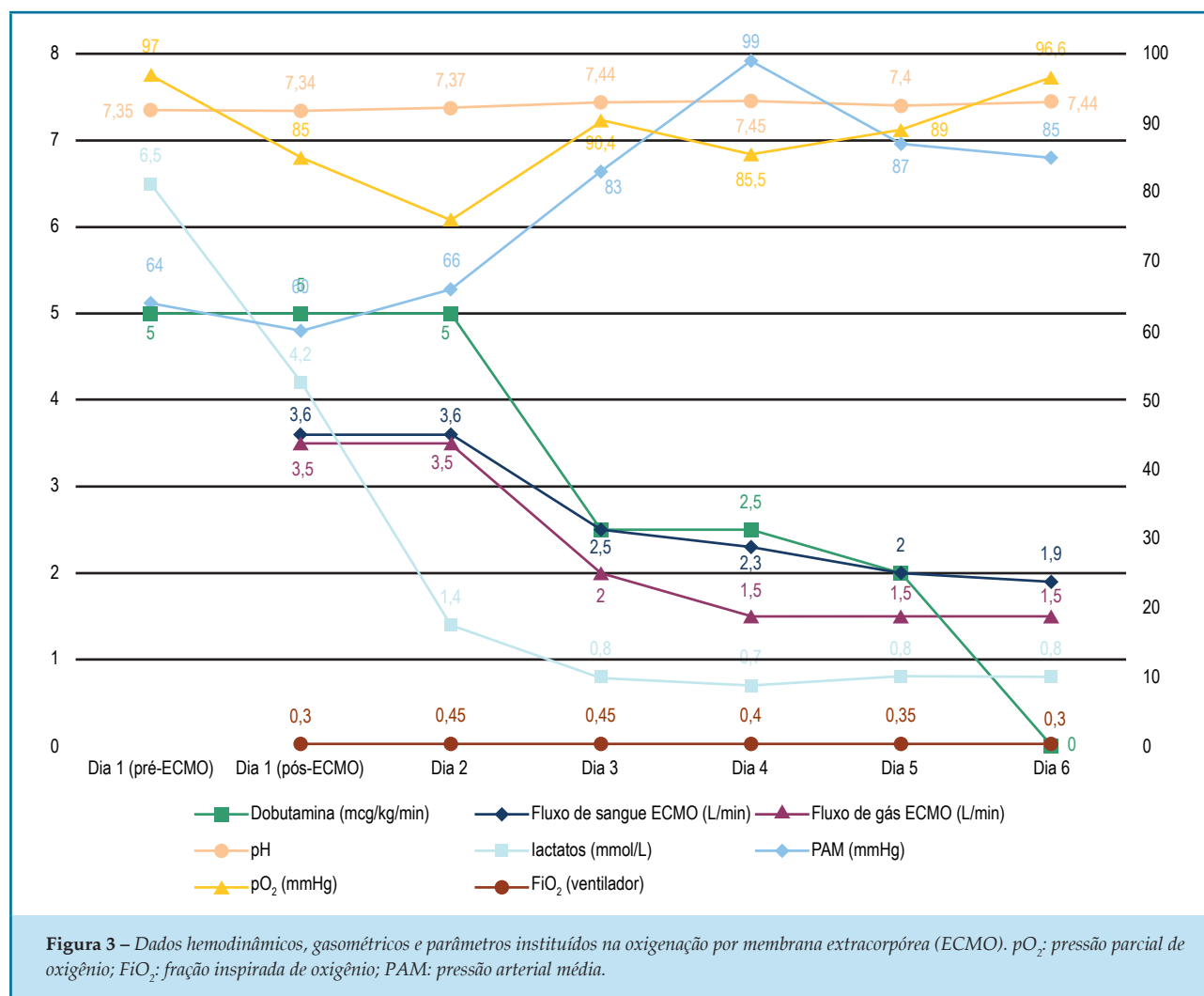


Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico efetuado à alta mostrando depressão moderada da FSVE com fração de ejeção de 40% e FSVD conservada.



será determinado, em parte, pelas medidas de suporte hemodinâmico instituídas. O suporte hemodinâmico com ECMO, cada vez mais, assume um papel fulcral na abordagem dos doentes com choque cardiogênico. Normalmente, esta técnica é considerada quando a instabilidade hemodinâmica não responde às medidas farmacológicas convencionais. Poucos são os relatos existentes na literatura de doentes com TCM que evoluíram para choque cardiogênico^{3,6,7} e, que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro caso de TCM com choque refratário em que a ECMO foi utilizada como medida de suporte hemodinâmico. No caso reportado, dado o contexto de instabilidade elétrica e a consequente intolerância ao suporte aminérgico, optou-se pelo início precoce com ECMO. A instituição desta técnica assegurou a perfusão tecidual durante a fase de maior instabilidade elétrica e hemodinâmica, servindo como ponte até ao

controle da frequência cardíaca e a recuperação da disfunção ventricular esquerda. Após controle de frequência, observou-se melhoria progressiva da função sistólica do ventrículo esquerdo, o que veio apoiar a suspeita diagnóstica de TCM.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Malheiro J, Caeiro D. Obtenção de dados: Malheiro J, Almeida J, Dias A, Fonseca M. Análise e interpretação dos dados: Malheiro J, Caeiro D. Redação do manuscrito: Malheiro J. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida J, Caeiro D, Dias A, Fonseca M, Gama V.

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. Araújo F, Ducla-Soares JL. Tachycardiomyopathies. Rev Port Cardiol. 2002;21(5):585-92.
2. Nam MC, Aravind A, Chan K, James S, Brown N. Tachycardia-induced cardiomyopathy- a fully reversible phenomenon. Am Heart Hosp J. 2010;8(2):E115-7.
3. Gariglio L, Larraburu A, Nicolini M, Crespo M, Arrinda Calzetta J, Perrone SV, et al. Shock cardiogénico por taquicardiomiopatia: propranolol endovenoso en la etapa aguda. Insuf Card. 2013;8(2):95-101.
4. Lawler PR, Silver DA, Scirica BM, Couper GS, Weinhouse GL, Camp PC Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with cardiogenic shock. Circulation. 2015;131(7):676-80.
5. Nakazato Y. Tachycardiomyopathy. Indian Pacing Electrophysiol J. 2002;2(4):104-13.
6. Walker NL, Cobbe SM, Birnie DH. Tachycardiomyopathy: a diagnosis not to be missed. Heart. 2004;90(2):e7.
7. Zwicker C, Becker M, Lepper W, Koch KC, Westenfeld R. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine. Cardiology. 2010;116(3):174-7.

RELATO DE CASO

Hipercolesterolemia Familiar: a Importância do Diagnóstico e Tratamento Precoces

Familial Hypercholesterolemia: the Importance of Early Diagnosis and Management

Ana Flavia Cassini Cunha¹ e Iliana Ribeiro²Departamento de Clínica Médica Hospital Geral de Nova Iguaçu;¹ Residência médica de clínica médica do Hospital Geral de Nova Iguaçu;² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença hereditária autossômica dominante, sendo uma doença genética do metabolismo das lipoproteínas, principalmente por defeito do gene LDLR que codifica o receptor de LDL.¹⁻⁴ O diagnóstico é estabelecido por critérios clínicos e laboratoriais devendo sempre ser hipótese diagnóstica em pacientes com níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDLc) superiores a 190mg/dL; e pode ser confirmado por testes genéticos que determinam a mutação.^{1,2} Alguns critérios diagnósticos têm sido propostos na tentativa de uniformizar e formalizar o diagnóstico de HF, como por exemplo, os da *Dutch Lipid Clinic Network* (*Dutch MEDPED*).¹

Neste calcula-se uma pontuação para o paciente baseado em dados de anamnese e exames físico e laboratoriais tais como taxas elevadas de LDLc; características como xantomas tendinosos e arco corneano; história clínica e familiar de hipercolesterolemia e/ou doença arterial coronariana precoce (homem < 55 anos e mulher < 60 anos) e identificação de mutações genéticas.^{1,3} A pontuação determina a probabilidade de um Diagnóstico HF como HF possível, provável ou definitivo.¹ A mutação mais comum relacionada à HF está no gene que codifica o receptor da LDL, resultando em receptores de LDL com reduções funcionais em sua capacidade de remover LDLc da circulação.³ Existem dois fenótipos distintos: a forma homozigótica, onde são herdados dois genes defeituosos e os receptores de LDL não tem funcionalidade; forma rara, 1 em 1 milhão de indivíduos e observam-se níveis de LDLc

> 650 mg/dL; e a forma heterozigótica, onde um gene defeituoso para o receptor de LDL é herdado de um dos pais e um gene normal, do outro.¹ A ausência de um gene funcional causa aumento no nível plasmático de LDLc; forma mais frequente, acomete 1 em 500 indivíduos com níveis de LDLc > 200mg/dL.¹ A forma homozigótica tende a apresentar acometimento cardiovascular já na infância.¹ A mutação também pode ser secundária a defeitos no gene APOB que codifica a apolipoproteína B100, ou por mutações com ganho de função no gene pró-proteína convertase subutilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9).^{1,3,4} Nos pacientes com HF heterozigótica as partículas de LDL circulam por mais tempo, estando mais sujeitas a oxidação e transformações químicas que resultam na alta captação de LDL modificado por macrófagos, deflagrando mecanismos pró-aterogênicos, tendo como consequência aterosclerose, doença arterial coronariana e doença arterial periférica.¹ As terapias nutricionais, medicamentosa e exercícios físicos regulares auxiliam no controle dos níveis de LDL e prevenção de doença cardiovascular.¹⁻³ Recomenda-se diminuição da ingestão de alimentos ricos em colesterol e ácidos graxos saturados.¹⁻³ A terapia farmacológica é feita com estatinas de alta potência, como Atorvastatina (10-80mg) e Rosuvastatina (10-40 mg), visando obter redução maior que 50% do nível basal.¹ Em pacientes intolerantes a estatina poderá ser feita terapia com outros hipolipemiantes, como ezetimiba, niacina ou colestiramina; as quais também poderão ser combinadas entre si, em pacientes maus respondedores a terapia isolada com estatinas.^{1,3} A terapia medicamentosa deverá ser prescrita individualmente e ser mantida em longo prazo, com seguimento médico regular, com avaliação de enzimas hepáticas (TGO/TGP) e musculares (CPK).^{1,2} É recomendado rastreamento com perfil lipídico em todos os indivíduos acima de 10 anos de idade e em todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos diagnosticados

Palavras-chave

Doença Arterial Periférica, Aterosclerose, Índice Tornozelo-Braço, Hipercolesterolemia Tipo II.

Correspondência: Ana Flavia Cassini Cunha

Rua Senador Vergueiro 93 ap 1201. CEP: 22230-000. Flamengo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.
E-mail: flaviacassini@hotmail.com; afcassini@hotmail.com

como portadores de HF.¹ Na presença de fatores de risco, sinais clínicos de HF ou doença aterosclerótica, o perfil lipídico deve ser considerado a partir de 02 anos de idade.¹

Neste relato, descreve-se o caso de paciente na quarta década de vida com Hipercolesterolemia Familiar, que foi submetida a tratamento, com êxito, com estatina de alta potência.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 31 anos, natural do Rio de Janeiro, procurou atendimento ambulatorial em março/2015 no Hospital Geral de Nova Iguaçu com história de hipercolesterolemia desde os 16 anos, porém nunca havia tomado nenhuma medicação e fazia apenas dieta sem melhora laboratorial e atividade física regular assistida de alta intensidade 05 vezes/semana desde os 18 anos. História familiar de hipercolesterolemia (Colesterol Total > 290 mg/dL) em dois familiares de primeiro grau (mãe e irmão). Avô materno falecido de IAM antes de 50 anos. Paciente apresentou exame laboratorial de fevereiro/2015 com resultados de lipidograma: CT: 385 mg/dL; HDLc: 86 mg/dL; LDLc: 252 mg/dL e Triglicerídeos: 92mg/dL.

Exame físico na primeira consulta: Cintura abdominal: 72 cm, Peso: 66 kg, Altura: 1,68 m, IMC: 23 kg/m², PA: 110/70 mmHg, FC: 68 bpm. Presença de xantoma em calcanhares (Figura 1). Arco corneano ausente. Sem alterações no exame cardiovascular, respiratório e abdominal. Eletrocardiograma realizado na 1ª consulta sem alterações. Foram solicitados exames laboratoriais para avaliação de dislipidemia e exames de imagem. De acordo com os critérios de *Dutch MEDPED* a paciente soma 13 pontos (Parente de 1º grau CT > 290 mg/dL - 2 pontos, Xantoma tendinoso - 6 pontos, LDLc 252 mg/dL - 5 pontos), sendo considerada como diagnóstico definitivo de HF.

Foi iniciado Atorvastatina 20mg na primeira consulta, porém a paciente fez uso irregular e retornou ao consultório após três meses com resultado de exames laboratoriais e exames de imagem: EcoDoppler de Carótidas e USG de abdome, sendo esses exames sem alterações significativas. Foi prescrito Atorvastatina na dose 40 mg e reavaliação em três meses. Paciente retorna em setembro/15 com exames laboratoriais, apresentando queda dos níveis de Colesterol Total e LDLc (Figura 2) e enzimas hepáticas e musculares sem alterações (TGP 19 U/L, TGO 23 U/L, CPK 117 U/L); e teste ergométrico sem alterações.



Figura 1 – Xantoma em calcâneo.

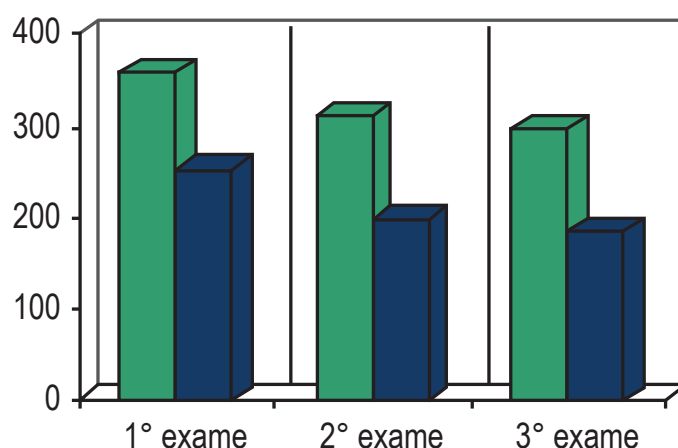


Figura 2 – Evolução dos valores de colesterol total e LDLc.

Foi solicitado lipidograma aos parentes de primeiro grau com os seguintes resultados: Mãe - CT: 205 mg/dL e LDLc 125 mg/dL e Irmão- CT: 193 mg/dL e LDLc 89 mg/dL; ambos em tratamento com estatina há mais de dois anos. Irmão apresenta xantoma tendinoso. Teste genético sem possibilidade de realização em serviço público de saúde até o momento.

Discussão

Os achados descritos na literatura mostram que a HF é um problema de saúde mundial, com elevado risco de doenças cardiovasculares precoces. A identificação precoce dos portadores da doença contribui para a redução de morbimortalidade, através de orientações adequadas e medidas terapêuticas necessárias. A forma heterozigótica afeta um em cada 500 indivíduos, o que corresponde no Brasil a 400 mil pessoas portadoras de HF. A paciente descrita foi classificada como diagnóstico definitivo de HF pelo critério de *Dutch MEDPED* embora este ainda não esteja validado para a população brasileira. O caso relatado mostrou o bom resultado com uso de estatina de alta potência e a importância do acompanhamento médico regular. Cumpre ressaltar

que a forma homozigótica, é grave e afeta crianças já na primeira década de vida, desta forma, o diagnóstico precoce pode garantir que estas crianças tenham a mesma expectativa de vida que a população geral.

Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Menezes IRR, Cunha AFC. Análise e interpretação dos dados: Menezes IRR, Cunha AFC. Redação do manuscrito: Menezes IRR, Cunha AFC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Menezes IRR, Cunha AFC.

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. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HZ, Casella Fo A, Araujo DB, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). Arq Bras Cardiol. 2012;99(2 Supl 2):1-28. Doi:org/10.5935/1bc.20140097.
2. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito C, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(2 Supl 1):1-20. Doi: org/10.5935/abc.20135010.
3. Genest J, Libby P. Distúrbios das lipoproteínas e doença cardiovascular. In: Libby P, Bonow RO, Mann E, Braunwald E. Tratado de doenças cardiovasculares. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.995-1116.
4. Pereira C, Miname M, Makdisse M, Kalil Fo R, Santos RD. Associação da doença arterial periférica e cardiovascular na hipercolesterolemia familiar (HF). Arq Bras Cardiol. 2014;103(2): . doi: org/10.5935/abc.20140097.

NOTÍCIAS

Calendário

72º Congresso Brasileiro de Cardiologia

3 a 5 de novembro de 2017

São Paulo (SP)

<http://www.cardiol.br/>

AHA Scientific Sessions

11 a 15 de novembro de 2017

Anaheim (USA)

[http://professional.heart.org/professional/
EducationMeetings/MeetingsLiveCME/
ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp](http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp)

XXXIV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas da SOBRAC

29 de novembro a 02 de dezembro

Recife (PE)

<http://sobrac.org/cbac2017/>

Vol. 31, N° 1, Janeiro/Fevereiro 2018

Fatores de Risco Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana

Cardiovascular Risk Factors in Climacteric Women with Coronary Artery Disease

Jorgileia Braga de Melo, Roberta Cristina Almeida Campos, Philippe Costa Carvalho, Mariana Ferreira Meireles, Maria Valneide Gomes Andrade, Tânia Pavão Oliveira Rocha, Wilma Karlla dos Santos Farias, Maria Jozelia Diniz Moraes, Josete Costa dos Santos, José Albuquerque de Figueiredo Neto

Prognóstico da Cardiomiopatia Dilatada com Insuficiência Cardíaca Grave de Acordo com Escalas de Classificação Funcional na Infância

Prognosis of Dilated Cardiomyopathy with Severe Heart Failure according to Functional Classification Scales in Childhood

Fátima Derlene da Rocha Araújo, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Henrique de Assis Fonseca Tonelli, Adriana Furletti M Guimarães, Sandra Regina Tolentino Castilho, Zilda Maria Alves Meira

Visão Geral com Meta-Análise de Revisões Sistemáticas sobre o Valor Diagnóstico e Prognóstico da Angiotomografia de Coronárias na Emergência

Overview with Meta-analysis of Systematic Reviews of the Diagnostic and Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department

Irlaneide da Silva Tavares, Carlos José Oliveira de Matos, Marco Antonio Prado Nunes, Antonio Carlos Sobral Sousa, Divaldo Pereira de Lyra Júnior, Joselina Luzia Menezes Oliveira

Comparação de Escores Anatômicos e Clínicos na Predição de Desfechos em Intervenções Coronarianas Percutâneas Primárias

Comparison of Anatomical and Clinical Scores in Predicting Outcomes in Primary Percutaneous Coronary Intervention

Fernando Pivatto Júnior, Gustavo Neves de Araújo, Felipe Homem Valle, Luiz Carlos Corsetti Bergoli, Guilherme Pinheiro Machado, Bruno Führ, Elvis Pellin Cassol, Ana Maria Rocha Krepsky, Rodrigo Vugman Wainstein, Marco Vugman Wainstein



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

