



INTERNATIONAL JOURNAL OF Cardiovascular SCIENCES

Editorial

Relação entre Fatores Sociais e Doenças Cardiovasculares

Artigos Originais

Impacto dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronariana nos Gastos Hospitalares dos Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio no SUS

Prevalência de Lesões Ateroscleróticas na Artéria Torácica Interna Esquerda, Evidenciadas pelos Achados de Angiografia Seletiva

Correlação entre Fatores Clínicos e Educacionais e Atraso na Chegada ao Hospital no Infarto Agudo do Miocárdio

Redução do Marcador Inflamatório TNF- α após Consumo de Semente de Linhaça por Coelhos Hipercolesterolêmicos

Evolução da Mortalidade por Doenças do Aparelho Circulatório e do Produto Interno Bruto per Capita nos Municípios do Estado do Rio de Janeiro

Preditores da Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de Origem não Definida

Estudo por Analisador de Gases do Teste de Caminhada de Seis Minutos na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Stents farmacológicos *versus* Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados

Fatores Associados à Mediastinite Pós-Esternotomia. Caso-Control

Artigo de Revisão

Cardiomiopatia da Doença de Chagas

Relatos de Caso

Insuficiência Mitral Grave por Hipertireoidismo na Ausência de Dilatação Ventricular Esquerda

Melhora de Dissincronia Induzida por Estimulação Septal do Ventrículo Direito em uma Criança com Tetralogia de Fallot

Errata

Notícias

Veja na Próxima Edição



73° CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA

Save The Date

**14 a 16 de
setembro de 2018**



PROGRAME-SE • cardio2018.com.br



• Editorial

- Relação entre Fatores Sociais e Doenças Cardiovasculares.....** 87
Relationship between Social Factors and Cardiovascular Diseases
 Claudio Tinoco Mesquita

• Artigos Originais

- Impacto dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronariana nos Gastos Hospitalares dos Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio no SUS.....** 90
Impact of Risk Factors for Coronary Artery Disease on Hospital Costs of Patients Undergoing Myocardial Revascularization Surgery in the Brazilian Unified Health System (SUS)
 João Luis Barbosa, Clarissa Antunes Thiers, Carlos Felipe dos Santos Cunha, Juliana Moutella, Bernardo Rangel Tura, Giulia Principe Orsi, Karen Feldman, Nathália Rodrigues da Silva, Luiz Felipe Faria

- Prevalência de Lesões Ateroscleróticas na Artéria Torácica Interna Esquerda, Evidenciadas pelos Achados de Angiografia Seletiva** 97
Prevalence of Atherosclerotic Lesions in the Left Internal Thoracic Artery, Evidenced by Selective Angiographic Findings
 Hadrien Felipe Meira Balzan, Rafael Vinicius Lube Battilani, Otávio Celeste Mangili, Marcos Franchetti, Leonardo Celeste Mangili, Julio de Paiva Maia, Dorane Dias de Moura, Bruna Felipe de Melo Lage

- Correlação entre Fatores Clínicos e Educacionais e Atraso na Chegada ao Hospital no Infarto Agudo do Miocárdio** 107
Correlation between Clinical and Educational Factors and Delayed Hospital Arrival in Myocardial Infarction
 Andressa Sardá Maiocchi Takagui, Daniel Medeiros Moreira, Ana Teresa Glaser Carvalho, Thays Fraga Duarte, Roberto Léo da Silva, Tammuz Fattah

- Redução do Marcador Inflamatório TNF- α após Consumo de Semente de Linhaça por Coelhos Hipercolesterolêmicos.....** 114
Decrease in the Inflammatory Marker TNF- α after Consumption of Flaxseed by Hypercholesterolemic Rabbits
 Maynara Leonardi Schuh Martins, Anieli Bacelar Rocco de Lima, Ana Flavia Champoski, Pamela Cristiani Pereira, Fernando Martins, Carlos Tanizawa, Leonardo Précoma, Patrícia Campelo, Luiz César Guarita-Souza, Dalton Bertolim Précoma

- Evolução da Mortalidade por Doenças do Aparelho Circulatório e do Produto Interno Bruto per Capita nos Municípios do Estado do Rio de Janeiro** 123
Evolution of Mortality from Diseases of the Circulatory System and of Gross Domestic Product per Capita in the Rio de Janeiro State Municipalities
 Gabriel Porto Soares, Carlos Henrique Klein, Nelson Albuquerque de Souza e Silva

- Preditores da Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de Origem não Definida.** 133
Predictors of Coronary Artery Obstructive Disease in Acute Pulmonary Edema of Unclear Origin
 Maria das Neves Dantas da Silveira Barros, Vander Weyden Batista de Sousa, Isabelle Adjanine Borges de Lima, Cecília Raquel Bezerra Marinho Nóbrega, Isabelle Conceição Albuquerque Machado Moreira, Suzana Marine Martins Dourado, Bruna Maria Simões Andrade, Virgínia da Silva Batista, Maria Cleide Freire Clementino da Silva, Luís Cláudio Correia

- Estudo por Analisador de Gases do Teste de Caminhada de Seis Minutos na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal** 143
Study with a Portable Gas Analyzer of the 6-Minute Walk Test in Heart Failure with Normal Ejection Fraction
 José Antônio Caldas Teixeira, Leandro Rocha Messias, Kátia Pedreira Dias, Washington Luiz Batista da Costa, Roberto Macedo Cascon, Sandra Marina Ribeiro de Miranda, Pedro Soares Teixeira, Juliana Graef Jorge, Antonio Claudio Lucas da Nobrega, Denizar V. Araujo

Stents farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados <i>Drug-eluting stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Multivessel Disease and Left Main Obstruction: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials</i> Pedro José Negreiros de Andrade, Hermano Alexandre Lima Rocha, João Luiz de Alencar Araripe Falcão, Antonio Thomaz de Andrade, Breno de Alencar Araripe Falcão	152
Fatores Associados à Mediastinite Pós-Esternotomia. Caso-Controle <i>Factors Associated with Post-Sternotomy Mediastinitis. Case-Control Study</i> Débora Cristine Gomes Pinto, Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto, Flávia Lage Gonçalves, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick, Alessandra Maciel Almeida, Nulma Souto Jentzsch	163
• Artigo de Revisão	
Cardiomiopatia da Doença de Chagas <i>Chagas Disease Cardiomyopathy</i> Marcus Vinicius Simões, Minna Moreira Dias Romano, André Schmidt, Káryta Suely Macedo Martins, José Antonio Marin-Neto	173
• Relatos de Caso	
Insuficiência Mitral Grave por Hipertireoidismo na Ausência de Dilatação Ventricular Esquerda <i>Severe Mitral Regurgitation by Hyperthyroidism in the Absence of Left Ventricular Dilatation</i> Antonio José Lagoeiro Jorge, Wolney de Andrade Martins, Eliza de Almeida Gripp, Breno Macêdo de Almeida, Camila Cezário Rocha Paz Figueroa, Cíntia Lobo Sabino	190
Melhora de Dissincronia Induzida por Estimulação Septal do Ventrículo Direito em uma Criança com Tetralogia de Fallot <i>Improvement of Pacing-Induced Dyssynchrony by Right Ventricular Septal Stimulation in a Child with Tetralogy of Fallot</i> Alexander González Guillen, Michel Cabrera Ortega, Francisco Díaz Ramírez, Dunia Bárbara Benítez Ramos	193
• Errata.....	196
• Notícias.....	197
• Veja na Próxima Edição.....	198

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 Araujo – 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 (UNIVACO), Ipatinga, MG - Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

DIRETORIA - BIÊNIO 2018/2019

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

PRESIDENTES DAS SOC. ESTADUAIS E REGIONAIS

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

PRESIDENTES DOS DEPARTAMENTOS E GRUPOS DE ESTUDO

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Povoá

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECN – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

Volume 31, Nº 2, Março/Abril 2018

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

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

Relação entre Fatores Sociais e Doenças Cardiovasculares

Relationship between Social Factors and Cardiovascular Diseases

Claudio Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

*"It's a recession when your neighbor loses his job;
it's a depression when you lose your own."
– Harry Truman*

Os países ocidentais observam as doenças cardiovasculares liderarem as estatísticas de causa de morte há décadas. No Brasil, as doenças do aparelho circulatório (DAC) também representam as principais causas de óbitos, correspondendo a 28,6% de todas as causas de mortalidade no ano 2011.¹

Concretizando um esforço multinacional, a redução do risco de morte prematura por doenças cardiovasculares foi definida como uma das principais prioridades de desenvolvimento sustentável das Organizações das Nações Unidas até 2030.² E, apesar de ainda serem as principais causas de mortalidade em todo o mundo, tem-se observado um declínio da mortalidade por DAC nos países industrializados. Essa redução na mortalidade cardiovascular também ocorreu no Brasil, sendo que Mansur e Favarato,³ mostram que essa redução foi significativa e constante no período de 1980 a 2012, provavelmente secundária à maior facilidade no diagnóstico e tratamento do principal fator de risco cardiovascular: a hipertensão arterial sistêmica. Diversas ações contribuem para a redução da mortalidade cardiovascular, destacando-se a prevenção cardiovascular com o melhor manejo de fatores de risco, o acesso a novos medicamentos que controlam a dislipidemia e evitam infartos do miocárdio, como a

aspirina, o combate ao tabagismo e ao sedentarismo, e o mais efetivo tratamento das doenças cardiovasculares já estabelecidas, como é o caso das cirurgias cardiovasculares e os procedimentos percutâneos.²

Neste número do *International Journal of Cardiovascular Sciences*, Soares et al.,⁴ vêm apontar para dados importantes e pouco apreciados da cardiologia: a relação da mortalidade cardiovascular com indicadores da macroeconomia. Traçando uma correlação entre dados do Produto Interno Bruto per capita (PIBpc) dos diversos municípios do Estado nas últimas décadas com a redução da mortalidade por DAC, observa-se que a queda da mortalidade foi precedida por elevação do PIBpc, com forte correlação entre o indicador e as taxas de mortalidade. Os autores concluem que a variação evolutiva do PIBpc demonstrou forte associação com a redução da mortalidade por DAC.⁴

A associação dos fatores sociais com as doenças cardiovasculares é extremamente importante, porém ainda é pouco estudada. Em 2015, a *American Heart Association* publicou um documento com o objetivo de aumentar a consciência sobre a influência dos fatores sociais na incidência, no tratamento e nos desfechos das doenças cardiovasculares.⁵ A Organização Mundial da Saúde define os componentes sociais da saúde como as "circunstâncias em que os indivíduos nascem, crescem, vivem, trabalham e envelhecem, além dos sistemas empregados para lidar com doenças". Dentre os diversos fatores sociais ligados às doenças cardiovasculares destaca-se a educação, com estudos demonstrando que as pessoas com menores níveis educacionais têm maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares, maior incidência de eventos cardiovasculares e maior taxa de mortalidade cardiovascular independentemente de outros fatores demográficos.⁵ A menor escolaridade está ligada

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares / mortalidade, Doenças Cardiovasculares / epidemiologia, Doenças Cardiovasculares / prevenção e controle, Isquemia Miocárdica, Fatores de Risco, Fatores Socioeconômicos.

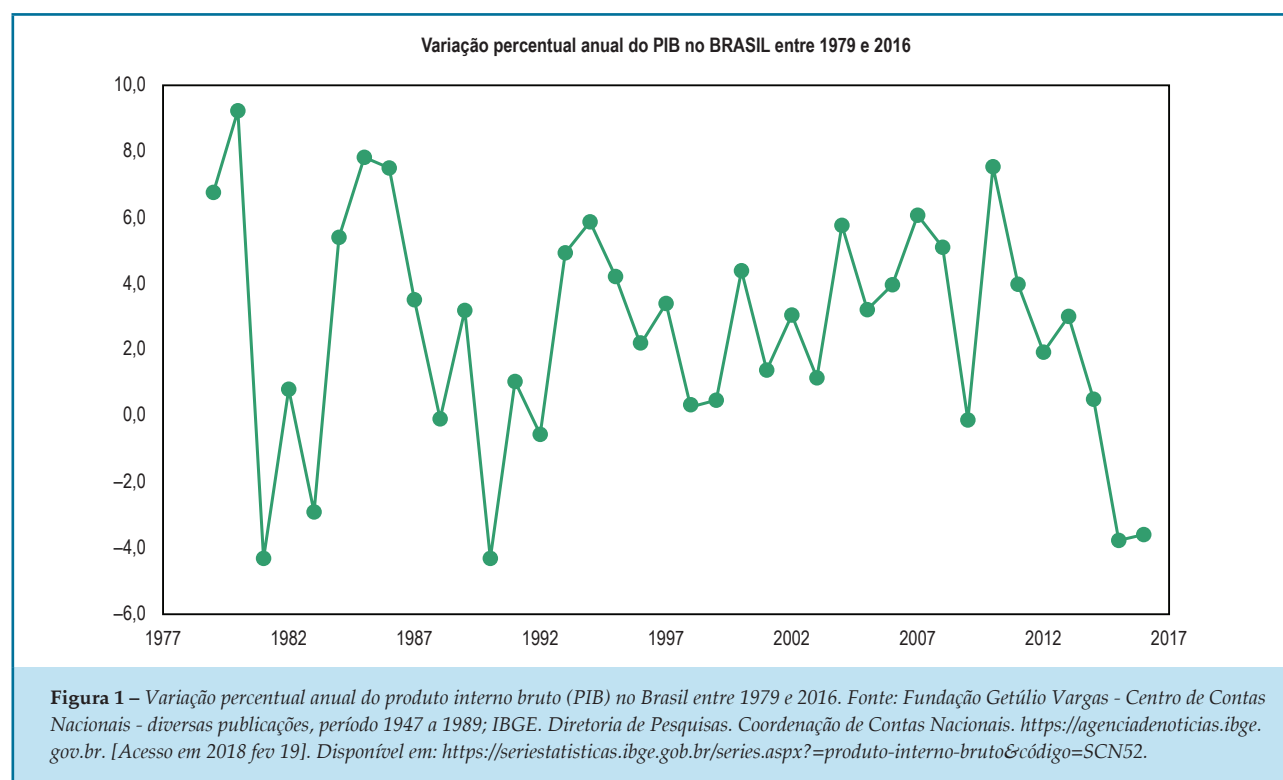
Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita

Professor da Universidade Federal Fluminense. Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares. Hospital Universitário Antonio Pedro. Av. Marquês do Paraná 303, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

a diversos fatores de risco, inclusive a maiores taxas de sedentarismo.⁶ Outros estudos apontam também para a combinação do estresse emocional com baixo *status* econômico-social em pacientes que experimentam episódio de síndrome coronariana aguda como determinantes para maior vulnerabilidade para ansiedade e depressão subsequente, fatores associados a pior prognóstico.⁷ Andrade et al.,⁸ observaram que certos fatores sociais contribuem para a mortalidade por doença isquêmica do coração no Brasil, como o índice de idosos, a taxa de analfabetismo e o índice de desenvolvimento humano. Os autores encontraram uma relação inversa entre o PIB e a mortalidade cardiovascular, assim como observaram menor mortalidade cardiovascular em cidades mais populosas, que provavelmente têm mais recursos para lidar com complicações agudas da doença isquêmica cardíaca. Interessantemente os autores encontraram uma relação negativa entre a mortalidade cardiovascular e a distância entre a residência dos pacientes e os centros de saúde, indicando que os pacientes que residem nas periferias têm maiores taxas de complicações cardiovasculares.⁸

Um dado preocupante pode ser inferido a partir do gráfico da Figura 1, que ilustra o comportamento do PIB

no Brasil nas últimas décadas. Após um período variável de crescimento do PIB, o nosso país enfrentou dois anos seguidos de retração do PIB, sendo que o estado do Rio de Janeiro foi especialmente afetado do ponto de vista social com regressão de diversos indicadores de desenvolvimento social, tendo em vista a contribuição significativa da crise no setor petrolífero. Esses dados adicionados ao aumento da obesidade e ao crescimento da prevalência de diabetes no Brasil podem se somar à interrupção da queda da mortalidade cardiovascular observada por Mansur e Favarato,³ a partir de 2010 no Brasil e contribuir para um inédito aumento da mortalidade cardiovascular após anos de progressivas quedas. Nos Estados Unidos, um fenômeno similar também foi recentemente observado e tem criado expectativas muito adversas quanto à trajetória de redução da mortalidade cardiovascular.⁹ Congratulamos os autores pelo trabalho que atesta a importância da melhoria das condições de vida da população para redução da mortalidade cardiovascular. Todos os esforços dos gestores de saúde pública devem ser realizados para que não tenhamos mais oportunidades perdidas nesta área.



Referências

1. Soares GP, Brum JD, Oliveira GM, Klein CH, Souza e Silva NA. Evolution of socioeconomic indicators and cardiovascular mortality in three Brazilian states. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):147-56.
2. Mesquita CT, Leão M. Cardiology and sustainable development. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(1):1-3.
3. Mansur Ade P, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):20-5.
4. Soares GP, Klein CH, Souza e Silva NA. Evolution of mortality from diseases of the circulatory system and of gross domestic product per capita in the Rio de Janeiro State Municipalities. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018. [in press].
5. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al; American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, and Stroke Council. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(9):873-98.
6. Teresa A, Carvalho G, Duarte TF, Maiocchi AS, Leo R, Moreira DM. Correlation between physical activity and clinical variables in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(1):22-5.
7. Steptoe A, Molloy GJ, Messerly-Bürgy N, Wikman A, Randall G, Perkins-Porras L, et al. Emotional triggering and low socio-economic status as determinants of depression following acute coronary syndrome. *Psychol Med.* 2011;41(9):1857-66.
8. de Andrade L, Zanini V, Batilana AP, de Carvalho EC, Pietrobon R, Nihei OK, et al. Regional Disparities in Mortality after Ischemic Heart Disease in a Brazilian State from 2006 to 2010. *PLoS One.* 2013;8(3):e59363.
9. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Jaffe MG, Sorel M, Nguyen-Huynh MN, Kushi LH, et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):594-9.



ARTIGO ORIGINAL

Impacto dos Fatores de Risco para Doença Arterial Coronariana nos Gastos Hospitalares dos Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio no SUS

Impact of Risk Factors for Coronary Artery Disease on Hospital Costs of Patients Undergoing Myocardial Revascularization Surgery in the Brazilian Unified Health System (SUS)

João Luis Barbosa,¹ Clarissa Antunes Thiers,¹ Carlos Felipe dos Santos Cunha,² Juliana Moutella,² Bernardo Rangel Tura,¹ Giulia Príncipe Orsi,² Karen Feldman,² Nathália Rodrigues da Silva,² Luiz Felipe Faria³

Instituto Nacional de Cardiologia (INC);¹ Universidade Estácio de Sá;² Universidade Federal Fluminense (UFF);³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: As doenças cardiovasculares representam uma importante causa de mortalidade e morbidade. A cirurgia de revascularização do miocárdio pode ser indicada para o alívio dos sintomas e para diminuir a mortalidade. Entretanto, a cirurgia é um procedimento de custo elevado e não está estabelecido o impacto do número de fatores de risco cardiovasculares nos gastos do procedimento.

Objetivos: Identificar o impacto dos fatores de risco para a doença arterial coronariana nos gastos com a cirurgia de revascularização do miocárdio.

Métodos: Foram selecionados 239 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio isolada no Instituto Nacional de Cardiologia no período entre 01 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2013. Foram incluídos pacientes com idade superior a 30 anos e indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio. Foram excluídos os pacientes submetidos a procedimentos combinados.

Resultados: Sete pacientes apresentaram apenas 1 fator de risco, 32 pacientes apresentaram 2 fatores de risco, 75 pacientes apresentaram 3 fatores de risco, 78 pacientes apresentaram 4 fatores de risco, 36 pacientes apresentaram 5 fatores de risco e 11 pacientes apresentaram 6 fatores de risco. O total dos gastos, em média, foi de R\$ 14 143,22 no grupo com 1 fator de risco, R\$ 18 380,40 no grupo com 2 fatores de risco, R\$ 21 229,51 no grupo com 3 fatores de risco, R\$ 24 620,86 no grupo com 4 fatores de risco, R\$ 21 337,92 no grupo com 5 fatores de risco e R\$ 36 098,35 no grupo com 6 fatores de risco ($p = 0,441$).

Conclusão: Este trabalho demonstra que, em uma unidade pública de referência para a realização de procedimentos cardiológicos de alta complexidade, não houve uma correlação significativa entre o número de fatores de risco cardiovascular e os custos da internação. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)90-96)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana, Revascularização Miocárdica / economia, Fatores de Risco, Custos Hospitalares, Sistema Único de Saúde.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are a major cause of mortality and morbidity. Myocardial revascularization surgery may be indicated for the relief of symptoms and to reduce mortality. However, surgery is a costly procedure and the impact of the number of cardiovascular risk factors on the cost of the procedure has not been established.

Objectives: To identify the impact of risk factors for coronary artery disease on myocardial revascularization surgery cost.

Methods: We selected 239 patients undergoing myocardial revascularization surgery at the National Institute of Cardiology in the period from 01 January to 31 December 2013. We included patients aged over 30 years, with indication for the procedure. Patients undergoing combined procedures were excluded.

Results: Seven patients had only one risk factor, 32 patients had two risk factors, 75 patients had 3 risk factors, 78 patients had four risk factors, 36 patients had 5 risk factors and 11 patients presented 6 risk factors. The total costs, on average, was R\$ 14,143.22 in the group with 1 risk factor, R\$ 18,380.40 in the group with 2 risk factors, R\$ 21,229.51 in the group with 3 risk factors, R\$ 24,620.86 in the group with 4 risk factors, R\$ 21,337.92 in the group with 5 risk factors and R\$ 36,098.35 in the group with 6 risk factors ($p = 0.441$).

Conclusion: This study demonstrates that, in a public referral center for highly complex cardiology procedures, there was no significant correlation between the number of cardiovascular risk factors and hospitalization costs. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)90-96)

Keywords: Coronary Artery Disease; Myocardial Revascularization / economics; Risk Factors; Hospital Costs; Unified Health System.

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

Correspondência: João Luis Barbosa

Av: Embaixador Abelardo Bueno, 3250/BL 2/603. CEP: 22775040, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

E-mail: joaoluis@cardiol.br, jlmedunirio@yahoo.com.br

Introdução

As doenças cardiovasculares representam uma importante causa de mortalidade e morbidade.¹ No cenário nacional, a prevalência da doença isquêmica do coração está aumentando ao longo dos últimos anos, levando a um aumento no número de internações hospitalares e dos gastos com a saúde.² A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é um tratamento indicado para pacientes selecionados e tem um elevado custo. As condições de saúde do paciente no pré-operatório podem ter um importante papel nos gastos com este procedimento. Entretanto, são escassas as informações sobre o impacto dos fatores de risco cardiovasculares relacionados ao desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC) nos custos com a CRM no cenário nacional. O objetivo deste estudo é o de pesquisar o impacto dos fatores de risco nos custos da CRM no Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

Este é um estudo observacional, prospectivo, realizado em um único centro. Foram selecionados 239 pacientes consecutivos submetidos à CRM no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), que é um hospital público terciário do SUS de referência para procedimentos de alta complexidade em Cardiologia, no período entre 01 de Janeiro de 2013 e 31 de Dezembro de 2013.

Foram incluídos pacientes com idade superior a 30 anos, de ambos os sexos, com DAC comprovada por coronariografia e com indicação para a realização de CRM. Foram excluídos os pacientes que realizaram a CRM associada a outros procedimentos cirúrgicos tais como cirurgias valvares associadas, endarterectomia de carótidas, cirurgias vasculares, dentre outras.

Foram considerados como fatores de risco para a DAC a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus, a dislipidemia, o tabagismo atual ou prévio, o sedentarismo, a história familiar de DAC, a insuficiência renal crônica e a obesidade.

Foram contabilizados a partir de dados no prontuário os gastos da internação hospitalar relacionados aos medicamentos, exames laboratoriais, exames complementares de imagem, materiais, profissionais e outros gastos comuns rateados conforme os dados fornecidos pelos centros de custo. Utilizou-se a metodologia do microcusteio, pela qual as intervenções às quais os pacientes foram submetidos são contabilizadas individualmente, levando finalmente à consolidação do custo total da

internação hospitalar. Os valores utilizados como base de cálculo dos gastos foram obtidos por meio de consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e Medicamentos do SUS (SIGTAP).

Análise exploratória dos dados foi obtida com as medidas de frequência para as variáveis categóricas. As variáveis contínuas forneceram informações sobre a média, mediana e outras medidas de tendência central, de dispersão e ordenamento, quando pertinentes. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A análise estatística das variáveis contínuas foi conduzida com a análise de variância (ANOVA) ou com o teste de Kruskal-Wallis, quando indicado. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste do qui-quadrado. Foram considerados como significativos os valores de $p < 0,05$ para os testes estatísticos. Foi utilizado o programa SPSS 20.0 (IBM). O presente estudo foi aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa sob o número 648089 e está de acordo com a Declaração de Helsinki.

Resultados

Foram observados 239 pacientes, que apresentaram entre 1 e 6 fatores de risco cardiovasculares. Sete pacientes apresentaram apenas um fator de risco, 32 pacientes apresentaram dois fatores de risco, 75 pacientes apresentaram três fatores de risco, 78 pacientes apresentaram quatro fatores de risco, 36 pacientes apresentaram cinco fatores de risco e 11 pacientes apresentaram seis fatores de risco.

As características dos pacientes estão expostas na Tabela 1 e as definições dos fatores de risco cardiovascular estão descritos na Tabela 2.

Os pacientes com maior número de comorbidades apresentaram um IMC mais elevado quando comparados com os pacientes com menos fatores de risco ($p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significativas na média de idade entre os grupos.

Os pacientes apresentaram uma prevalência variável dos fatores de risco cardiovascular, sendo mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, presentes em 95,8% e 76,6% dos casos, respectivamente. A prevalência dos fatores de risco analisados está ilustrada na Figura 1.

A Tabela 3 exhibe os custos da hospitalização observados na forma de microcusto, estratificados como medicamentos, exames laboratoriais, exames complementares de imagem, materiais, profissionais e custos comuns rateados.

Tabela 1 – Dados dos pacientes							
Número de fatores de risco cardiovascular							
	1	2	3	4	5	6	p
Perfil demográfico							
Número de pacientes/grupo	7	32	75	78	36	11	
Idade, média (± DP)	62,6 (8,7)	63,6 (8,0)	62,0 (10,0)	62,0 (8,1)	59,3 (8,2)	59,3 (8,8)	0,387
Sexo masculino, n	6	24	51	52	28	7	0,699
Dados antropométricos, média (± DP)							
Peso (Kg)	67,1 (10,0)	73,8 (16,4)	73,1 (11,9)	77,7 (13,1)	79,9 (15,4)	87,6 (15,4)	0,002
Altura (m)	1,62 (0,09)	1,66 (0,10)	1,65 (0,10)	1,64 (0,08)	1,62 (0,06)	1,67 (0,12)	0,421
IMC (kg/m ²)	25,7 (3,3)	26,5 (4,0)	26,9 (3,8)	28,9 (4,2)	30,3 (5,4)	31,4 (4,3)	< 0,001
Motivo da internação, n							
DAC estável sem angina	0	3	4	2	2	1	
Angina estável	5	18	40	45	18	3	
Angina instável	0	4	14	14	6	2	0,743
IAMSSST	1	4	11	7	5	3	
IAMCSST	1	2	5	8	5	2	
Outros motivos	0	1	1	2	0	0	
História clínica, n							
Hipertensão arterial sistêmica	2	29	73	78	36	11	< 0,001
Diabetes mellitus	0	5	25	44	26	10	< 0,001
Dislipidemia	2	11	60	69	31	10	< 0,001
Tabagismo atual	2	3	12	26	19	5	< 0,001
Tabagismo prévio	1	10	25	28	13	6	0,624
Sedentarismo	0	1	5	14	21	10	< 0,001
Infarto do miocárdio prévio	2	16	43	40	19	7	0,710
Angioplastia coronariana prévia	0	1	6	11	3	1	0,479
Arritmia	0	0	2	2	1	0	0,930
História familiar de DAC	0	2	10	11	12	4	0,009
Doença arterial periférica	0	1	6	7	4	2	0,615
Doença carotídea	0	0	2	4	0	0	0,495
Insuficiência renal crônica	0	0	3	9	5	2	0,087
Doença pulmonar obstrutiva crônica	0	1	6	1	3	0	0,299
Etilismo	0	2	5	4	1	0	0,869
Uso de drogas ilícitas	0	0	1	3	0	0	0,588
AVE prévio	0	1	3	2	3	0	0,681
Hipotireoidismo	0	1	1	5	1	0	0,571
Obesidade	0	3	12	33	17	8	< 0,001

Continuação

Função ventricular esquerda, n

Normal	3	17	44	49	21	5	
Disfunção leve	2	7	11	4	5	4	0,998
Disfunção moderada	2	7	9	10	2	1	
Disfunção grave	0	1	11	15	7	1	
Média da fração de ejeção do VE (%)	56	56	56	56	55	56	0,999

Dados angiográficos, n

Lesão de TCE	1	11	26	22	7	7	0,112
Lesão trivascular	5	23	46	52	24	5	0,453

Informações sobre a internação

Dias de internação hospitalar	22,8	29,8	31,4	34,1	31,1	41,1	0,527
Dias no CTI	5	5	6	8	8	17	0,080
Tempo de CEC (minutos)	115	96	101	99	85	93	0,102
Cirurgias sem CEC	1	4	3	6	3	1	0,695

IMC: Índice de massa corporal; DAC: Doença arterial coronariana; IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; AVE: Acidente vascular encefálico; VE: ventrículo esquerdo; TCE: Tronco de coronária esquerda; CEC: Circulação extracorpórea; CTI: Centro de terapia intensiva

Tabela 2 – Definições dos fatores de risco cardiovascular

Fator de risco	Definição
Hipertensão arterial sistêmica	Pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg aferida pelo médico
Diabetes Mellitus	Mais de uma aferição de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ou glicemia esporádica ≥ 200 mmHg
Dislipidemia	LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL ou Colesterol total ≥ 200 mg/dL ou Triglicérides ≥ 150 mg/dL
Tabagismo atual	Relato de ter fumado produtos do tabaco nos últimos 30 dias
Tabagismo prévio	Relato de ter fumado produtos do tabaco há mais de 30 dias
Sedentarismo	Realização de atividades físicas por tempo inferior a 150 minutos por semana
História familiar de DAC	DAC em familiares de primeiro grau antes dos 55 anos em homens e 65 anos em mulheres
Insuficiência renal crônica	Taxa de filtração glomerular inferior a 90 mL/min
Obesidade	Índice de massa corporal ≥ 30 kg/m ²

LDL: Low density lipoprotein; DAC: Doença arterial coronariana.

A ocorrência de complicações durante a internação hospitalar não apresentou uma diferença significativa entre os grupos e está demonstrada na tabela 4.

Os óbitos foram proporcionais ao número de indivíduos de cada grupo, não apresentando diferenças significativas entre os grupos de pacientes.

Os dias de internação hospitalar e de permanência no CTI foram semelhantes entre os grupos.

Discussão

Os resultados deste trabalho representam os custos da CRM isolada, compreendendo todo o período de internação hospitalar, em um hospital de referência em Cardiologia do SUS.

Estudos na literatura indicam que várias características demográficas dos pacientes, tais como

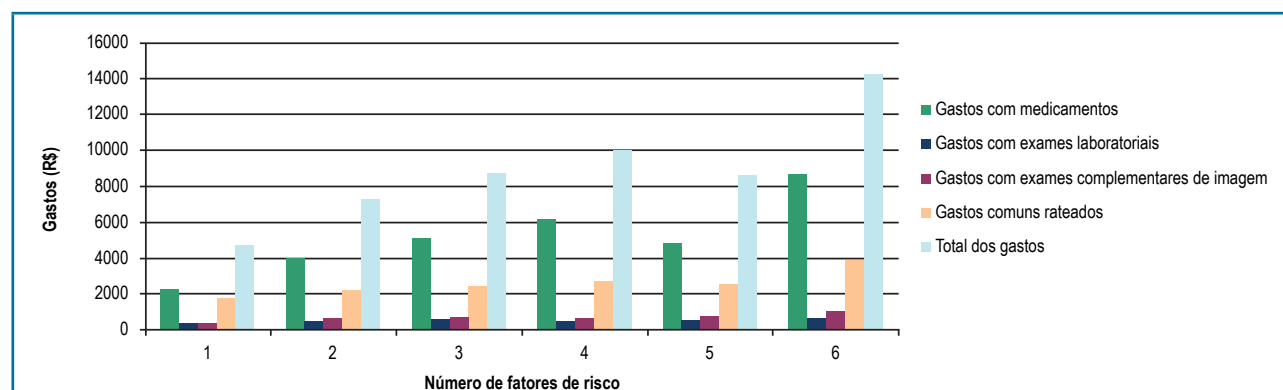


Figura 1 – Frequência dos fatores de risco cardiovascular.

Tabela 3 – Gastos* relacionados à hospitalização estratificados de acordo com o número de fatores de risco cardiovascular

	Número de fatores de risco cardiovascular						p
	1	2	3	4	5	6	
Medicamentos	1809,58	3358,82	4372,45	5461,54	4090,17	7661,63	0,946
Exames laboratoriais	451,24	530,30	613,99	563,60	601,21	824,16	0,685
Exames complementares de imagem	284,30	547,22	609,90	534,02	598,29	872,86	0,448
Materiais	2170,45	2181,64	2535,56	2616,95	2213,19	3279,91	0,600
Profissionais	5835,67	7346,73	7996,76	9.137,31	8.276,91	12874,42	0,393
Gastos comuns rateados	3591,97	4415,69	5100,86	6307,44	5558,16	10585,36	0,186
Total dos gastos	14143,22	18380,40	21229,51	24620,86	21337,92	36098,35	0,441

*valores em real.

Tabela 4 – Complicações durante a internação hospitalar por número de fatores de risco cardiovascular

	Número de fatores de risco cardiovascular						p
	1	2	3	4	5	6	
Complicações infecciosas	1	5	11	9	7	3	0,763
Complicações cardiovasculares	1	6	11	12	6	1	0,984
Arritmias	2	3	8	5	6	2	0,329
Sangramento	0	3	7	6	1	0	0,664
Complicações em geral	3	13	35	23	17	5	0,317
Óbito	1	4	11	6	3	2	0,998

a idade avançada, sexo feminino, fração de ejeção do VE, número de coronárias doentes, cirurgias prévias e elevado número de comorbidades, podem interferir de modo relevante nos custos hospitalares da CRVM,³ porém uma análise dos gastos sob esta perspectiva ainda não foi realizada no Brasil.

Os pacientes do presente estudo apresentaram uma prevalência mais elevada de hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, insuficiência renal crônica e lesão de tronco da coronária esquerda quando comparados com os pacientes de outras publicações semelhantes.⁴

Os custos variaram, em todas as suas categorias, em relação direta com o número de fatores de risco, porém este aumento não alcançou significância estatística. Outros estudos correlacionaram a existência de um maior número de fatores de risco cardiovasculares com um maior custo hospitalar.^{5,6} Entretanto, existem evidências de que fatores locais tais como o país e até mesmo o grau de complexidade do hospital podem contribuir para que os fatores de risco cardiovasculares tenham impacto nos custos hospitalares.⁷

Observou-se, neste trabalho, que os grupos não apresentaram diferenças significativas com relação às variáveis demográficas e os motivos de internação, função ventricular e os dados angiográficos. Algumas diferenças relacionadas à história clínica e às comorbidades foram encontradas, porém estes achados eram esperados, tendo em vista que a caracterização dos grupos foi baseada justamente na existência e no número de comorbidades.

Com relação às complicações, que representam uma parcela importante dos gastos durante a internação hospitalar, seja pelo aumento do tempo de internação e permanência no CTI ou pelo aumento na utilização de insumos,⁸ não foram observadas diferenças importantes entre os grupos. Entretanto, outros trabalhos correlacionam a existência de alguns fatores de risco com a ocorrência de complicações durante o período de internação hospitalar,⁹ podendo resultar em custos de internação maiores nestes pacientes.

Os resultados referentes à internação hospitalar também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Essas informações são importantes porque o tempo de permanência hospitalar e o tempo de permanência no CTI são fortes determinantes do custo total da internação.¹⁰

Neste trabalho, a utilização do método do microcusteio permitiu a contabilização mais precisa dos custos da

internação hospitalar de cada paciente, permitindo também uma análise mais refinada dos gastos com medicamentos, exames laboratoriais, exames complementares de imagem, materiais e profissionais.

Escores clínicos para a avaliação do risco de complicações e mortalidade na CRM, tais como o EuroSCORE¹¹ e o STS score,¹² apoiam-se em informações sobre as comorbidades e fatores de risco cardiovascular com o objetivo de estimar eventos. Entretanto, neste estudo, com grupos variando entre um até seis fatores de risco, demonstrou que as taxas de complicações e os custos entre os grupos não foram diferentes.

É limitação deste trabalho o fato de que os grupos com maior e menor número de fatores de risco corresponder àqueles com o menor número de indivíduos, o que pode dificultar a identificação de uma diferença significativa entre os grupos. Além disso, o pequeno número de pacientes em alguns grupos pode ter contribuído para que não fosse alcançada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os resultados deste trabalho podem contribuir para o melhor controle dos gastos e uma alocação otimizada dos recursos da saúde pelos gestores públicos. A realização deste estudo na forma de microcusteio permite estabelecer como prioridade os custos de cada paciente, levando-se em consideração os custos unitários das diversas intervenções às quais cada paciente é submetido durante a internação hospitalar.

Novos estudos poderão utilizar a metodologia do microcusteio, possibilitando um conhecimento mais detalhado dos custos da CRM nos sistemas público e privado de saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa JL. Obtenção de dados: Barbosa JL, Cunha CFS, Moutella J, Orsi GP, Feldman K, Silva NR, Faria LF. Análise e interpretação dos dados: Barbosa JL, Thiers CA, Cunha CFS, Moutella J, Tura BR, Orsi GP, Feldman K, Silva NR, Faria LF. Análise estatística: Barbosa JL. Obtenção de financiamento: Barbosa JL. Redação do manuscrito: Barbosa JL, Thiers CA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa JL, Thiers CA, Tura BR. Supervisão / como investigador principal: Barbosa JL.

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 João Luís Barbosa pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 648089. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva (Switzerland); 2008.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de saúde. [Acesso em 2013 Junho 20]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
3. Saleh SS, Racz M, Hannan E. The effect of preoperative and hospital characteristics on costs for coronary artery bypass graft. *Ann Surg*. 2009;249(2):335-41. doi: 10.1097/SLA.0b013e318195e475.
4. Toor I, Bakhai A, Keogh B, Curtis M, Yap J. Age ≥ 75 years is associated with greater resource utilization following coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2009;9(5):827-31. doi: 10.1510/icvts.2009.210872.
5. Mauldin PD, Weintraub WS, Becker ER. Predicting hospital costs for first-time coronary artery bypass grafting from preoperative and postoperative variables. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):772-5. PMID: 7942547.
6. Smith LR, Milano CA, Molter BS, Elbeery JR, Sabiston DC Jr, Smith PK. Preoperative determinants of postoperative costs associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II124-8. PMID: 7955238.
7. Gaughan J, Kobel C, Linhart C, Mason A, Street A, Ward P; EuroDRG group. Why do patients having coronary artery bypass grafts have different costs or length of stay? An analysis across 10 European countries. *Health Econ*. 2012;21 Suppl 2:77-88. doi: 10.1002/hec.2842.
8. Girardi PB, Hueb W, Nogueira CR, Takiuti ME, Nakano T, Garzillo CL, et al. Comparative costs between myocardial revascularization with or without extracorporeal circulation. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91 (6): 369-76. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800003>.
9. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, Selzman CH, Lamy A, Beaver TM, et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct, and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Circulation*. 2015;132(8):720-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
10. Badreldin AMA, Doerr F, Kroener A, Wahlers T, Hekmat K. Preoperative risk stratification models fail to predict hospital cost of cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg*. 2013 May 9;8:126. doi: 10.1186/1749-8090-8-126.
11. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22. PMID: 10431864.
12. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1-coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S43-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.055.



ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de Lesões Ateroscleróticas na Artéria Torácica Interna Esquerda, Evidenciadas pelos Achados de Angiografia Seletiva

Prevalence of Atherosclerotic Lesions in the Left Internal Thoracic Artery, Evidenced by Selective Angiographic Findings

Hadrien Felipe Meira Balzan,¹ Rafael Vinicius Lube Battilani,¹ Otávio Celeste Mangili,¹ Marcos Franchetti,² Leonardo Celeste Mangili,³ Julio de Paiva Maia,² Dorane Dias de Moura,¹ Bruna Felipe de Melo Lage⁴

Centro Universitário de Maringá (CESUMAR),¹ Centro de Diagnósticos Paraná – Cedipar,² Cardioclínica Maringá,³ PR, Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG),⁴ Várzea Grande, MT – Brasil

Resumo

Fundamento: Pela observação da alta prevalência de falhas no tratamento cirúrgico da revascularização do miocárdio (RM), com o uso da Artéria Torácica Interna Esquerda (ATIE) como enxerto, evidenciadas pela literatura internacional, buscou-se demonstrar a prevalência de lesões que inviabilizem o uso da ATIE como enxerto na cirurgia de revascularização do miocárdio, com possível alteração na conduta cirúrgica tomada pelo cirurgião cardíaco, e redução da morbimortalidade destes pacientes.

Objetivos: Avaliar a prevalência de lesões ateroscleróticas da ATIE, por meio da angiografia seletiva, pré-operatória, em pacientes submetidos à cinecoronariografia e com indicação de revascularização cirúrgica do miocárdio. Também foram analisadas outras lesões que inviabilizam o uso da ATIE como enxerto principal em casos de necessidade da cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Métodos: Estudo analítico, transversal, de prevalência, que avaliou por meio da angiografia seletiva, a ATIE de 39 pacientes com mediana de idade de 63 anos, submetidos ao exame de cinecoronariografia, com indicação de CRM. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e exato de Fisher. A única variável contínua, a idade, foi testada para normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, descrita em mediana (P25; P75) e os grupos comparados com teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software SPSS® versão 20.

Resultados: Foi identificada a presença de 7,7% de alterações na ATIE que inviabilizam sua utilização. Em todos os pacientes inexistiu a presença de qualquer sintomatologia específica que evidencie a lesão. Nenhuma variável se mostrou como fator preditor para ocorrência dos desfechos.

Conclusão: A prevalência das lesões encontradas no estudo mostrou-se significativa, indicando que uma avaliação pré-operatória de ATIE possa trazer benefícios futuros aos pacientes submetido à CRM. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):97-106)

Palavras-chave: Aterosclerose; Revascularização Miocárdica; Artéria Torácica Interna; Angiografia Coronária.

Abstract

Background: By observing the high prevalence of failures in the surgical treatment of myocardial revascularization (MR), with the use of the Left Internal Thoracic Artery (LITA) as a graft, evidenced by the international literature, it was sought to demonstrate the prevalence of lesions that would not allow the use of LITA as a graft in myocardial revascularization surgery, with possible alteration in the surgical management performed by the cardiac surgeon, and reduction of the morbimortality of these patients.

Objectives: To evaluate the prevalence of atherosclerotic lesions of the LITA, through selective preoperative angiography, in patients submitted to coronary angiography and indicated for myocardial revascularization. We also analyzed other lesions that made the use of LITA unfeasible as a main graft in cases of myocardial revascularization surgery (MRS).

Methods: This was a cross-sectional, prevalence study that evaluated, through selective angiography, the LITA of 39 patients with a median age of 63 years, submitted to coronary angiography, with indication of Coronary Artery Bypass Graft (CABG). Categorical variables were compared by chi-square test and Fisher's exact test. The single continuous variable, age, was tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test, described in median (P25; P75) and the groups compared with the Mann-Whitney test. The level of statistical significance adopted was $p < 0.05$. The analyzes were performed in SPSS® software version 20.

Results: It was identified the presence of 7.7% of disorders in the LITA that made it unfeasible to be used. In all of the patients there was no specific symptomatology evidencing the lesion. No variable was shown as a predictor for the occurrence of the outcomes.

Conclusion: The prevalence of the lesions found in the study was significant, indicating that a preoperative evaluation of LITA could bring future benefits to the patients submitted to CABG. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):97-106)

Keywords: Atherosclerosis; Myocardial Revascularization; Mammary Arteries; Coronary Angiography.

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

Correspondência: Hadrien Felipe Meira Balzan

Avenida Guedner, s/n. Cep: 87050-390, Jardim Aclimação, Maringá, PR – Brasil.
E-mail: hadrien.fel2@hotmail.com

Introdução

Dentre os principais meios disponíveis para diagnóstico de doença aterosclerótica coronariana, a cinecoronariografia, método de imagem invasivo, é o exame de escolha para a avaliação de pacientes com alto risco cardiovascular, calculado através de escores não invasivos. A angiografia coronariana é também indicada em pacientes que apresentam angina e sintomas de insuficiência cardíaca, sendo estas recomendações baseadas em alto grau de evidência.¹

Após o diagnóstico estabelecido de doença arterial coronariana, e de acordo com as características percebidas pelo estudo das imagens, recomendam-se três principais abordagens terapêuticas: tratamento clínico, intervenção coronária percutânea, e cirurgia de revascularização do miocárdio.

Após estabelecimento dos critérios para indicação cirúrgica, deve-se prosseguir para escolha do tipo de enxerto a ser usado pelo médico cirurgião. Dentre as opções arteriais, a melhor escolha é a artéria torácica interna.²

No ano de 1986, por meio de estudo realizado na Cleveland Clinic, demonstrou-se superioridade no uso da ATIE, ou artéria torácica interna esquerda, comparado ao uso da safena, quando anastomosada ao ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda, com índices de perviedade superiores a 90% em 10 anos.³ Estudo confirmado por Boylan et al.,⁴ com seguimento posterior por 20 anos e manutenção das taxas de perviedade em torno de 90% dos pacientes submetidos à cirurgia com enxerto de ATIE. Estudos indicam que apenas 4% das ATIE apresentem aterosclerose, e apenas 1% são consideradas estenoses importantes.⁵

As possíveis desvantagens são a presença de espasmos, possível atrofia quando utilizada para revascularizar uma artéria sem estenose significativa, e em caso do uso bilateral (ATIE e artéria torácica interna direita), possível aumento na incidência de infecções do esterno em pacientes obesos e diabéticos.²

Em contra partida, o estudo *PREVENT IV*, observou 1539 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio, com enxerto de ATIE durante 12-18 meses após cirurgia, evidenciando taxa considerável de falha no enxerto de ATIE de cerca de 8,6%.⁶ Recentemente, Shavadia et al.⁷ acompanharam 5276 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, onde 281 pacientes tiveram falha no enxerto após acompanhamento por 12 meses, demonstrando possível presença de lesões inviabilizando o uso da ATIE.

Esse é um estudo de caráter analítico, transversal, de prevalência, realizado através da análise de imagens por cardiologistas intervencionistas, obtidas por meio de angiografia, que quantificou a prevalência de estenose da artéria torácica interna esquerda em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). As imagens analisadas foram de pacientes que deram entrada no serviço de hemodinâmica entre o período de janeiro de 2012 até agosto de 2016.

Métodos

O estudo foi realizado com pacientes que efetuaram a cinecoronariografia no serviço de hemodinâmica do Centro de Diagnósticos Paraná - CEDIPAR – Hospital Paraná, município de Maringá, PR.

Os pacientes foram selecionados independentemente da idade, sexo e comorbidades, que após a realização de cinecoronariografia, tiveram indicações pelos médicos cardiologistas intervencionistas do serviço de hemodinâmica do CEDIPAR à correção cirúrgica das lesões, CRM, com base na gravidade das lesões arteriais coronarianas encontradas.

Após finalização do exame de cateterismo cardíaco por via radial, e constatada a necessidade de realização de cirurgia de revascularização do miocárdio, é introduzido um cateter Simmons 1 ou 2, dependendo da conformação do arco aórtico do paciente, e é realizada a cateterização seletiva da artéria subclávia esquerda e torácica interna com injeção manual ou através de bomba injetora, de aproximadamente 10mL de contraste, o iodixanol.

Foi feita a coleta de dados de todos os pacientes no estudo, incluindo-se comorbidades e hábitos de vida, como tabagismo, sedentarismo, diabetes melitus tipo 1 e 2, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, história prévia de IAM com supra desnivelamento do segmento ST, sem supra desnivelamento do segmento ST, e acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico prévios. Não foram avaliados o grau de estenose da ATIE, sendo considerada somente a presença ou não de lesão. Esses dados foram organizados e tabelados por meio do programa Microsoft Excel 2010®.

O objetivo primário desse estudo foi identificar a presença de lesões ateroscleróticas na ATIE, analisadas por meio da angiografia, em pacientes com indicação para cirurgia de revascularização do miocárdio, e a quantificação de lesões que inviabilizem a utilização da ATIE como enxerto para o ramo descendente anterior da coronária esquerda.

O estudo a seguir respeitou os padrões éticos, visto que se submeteu ao comitê de ética e pesquisa, por meio da Plataforma Brasil®, aplicando o termo de consentimento livre e esclarecido para todos os pacientes, tendo sua aprovação registrada pelo parecer 1.651.761 (CAAE: 57529416.0.0000.5539).

Análise estatística

Os pacientes foram divididos em grupos com e sem alterações na ATIE. As variáveis categóricas foram descritas em percentuais e os grupos comparados com teste do qui-quadrado e exato de Fisher. A única variável contínua, a idade, foi testada para normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, por não ter distribuição normal, foi descrita em mediana (P25; P75) e os grupos comparados com teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística utilizado foi $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software SPSS® versão 20.

Resultados

Este estudo analisou a prevalência de lesões ateroscleróticas e outras lesões que inviabilizam o uso da ATIE, em 39 pacientes candidatos à CRM. A mediana de idade (percentil 25; percentil 75) dos pacientes foi de 63 anos, sendo 79,5% do sexo masculino e 20,5% do sexo feminino. Identificou-se a prevalência de 7,7% de lesões na ATIE (Gráfico 1). Constatou-se um caso de estenose da ATIE, com >70% de obstrução, e duas lesões que inviabilizam a ATIE como enxerto, sendo essas, circulação colateral para membros inferiores através

da ATIE e epigástricas, e uma oclusão total da artéria subclávia em porção proximal. A análise das variáveis categóricas por meio do teste qui-quadrado, e pelo teste exato de Fisher de fatores preditores para a ocorrência dos desfechos, levou em conta a idade do paciente, tabagismo, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 1 e 2, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, história prévia de IAM com supra desnivelamento do segmento ST, sem supra desnivelamento do segmento ST, e acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico prévios, onde nenhuma variável se mostrou como fator preditor para a ocorrência dos desfechos (Tabela 1). Todos os pacientes eram assintomáticos com relação às alterações da ATIE.

Discussão

Após a determinação do grau das lesões coronarianas, evidenciadas pelo exame de cinecoronariografia, e a partir da sua gravidade, determina-se a conduta a ser tomada, optando-se por: tratamento clínico, intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio.

Os critérios de indicação para cirurgia de revascularização do miocárdio são baseados em dois principais objetivos, sendo eles, a melhora da sobrevida, e a melhora dos sintomas. Quando pensamos em melhora da sobrevida, a principal indicação (Classe IB) é para pacientes com estenose significativa (> 50% do diâmetro) do tronco da artéria coronária esquerda.^{8,9} Ao analisar outras regiões anatômicas que não o tronco da artéria coronária esquerda, há indicação cirúrgica para melhora da sobrevida (Classe IB) nos casos de estenose significativa

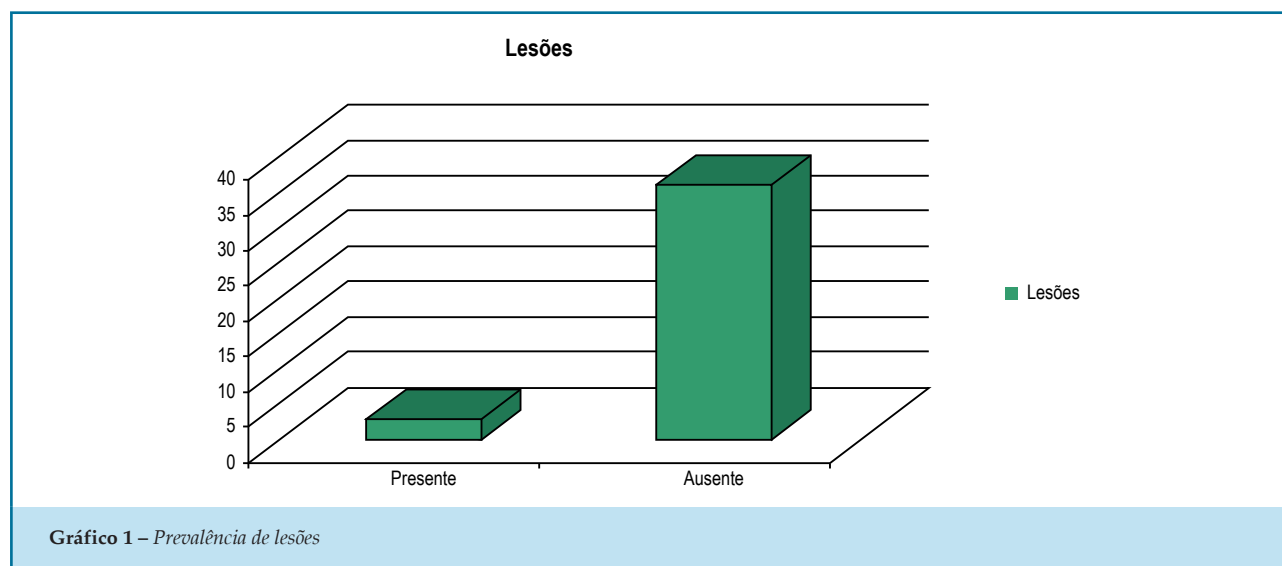


Tabela 1 – Valores de p

	Valores de p
Sexo	0,508
Sedentarismo	0,480
História familiar de DAC	0,711
Tabagismo	0,101
Ex-tabagismo	0,674
Hipertensão arterial	0,457
Diabetes mellitus tipo 2	0,637
IAM sem SUPRA ST	0,597
Angina instável	0,457
Dislipidemia	0,444

(> 70% do diâmetro) em três principais artérias coronárias, sem envolvimento da região proximal da descendente anterior, ou se houver envolvimento da região proximal da descendente anterior, a associação com mais uma artéria coronária principal.^{10,11} Ainda relacionada à melhora da sobrevida, indica-se o procedimento cirúrgico para pacientes pós parada cardíaca com presumível isquemia, mediada por taquicardias ventriculares decorrente de estenose significativa (> 70% do diâmetro) em uma artéria coronária principal (Classe IB).¹² Relacionada à melhora dos sintomas, há indicação cirúrgica nos casos de uma ou mais estenoses significantes de coronárias passíveis de revascularização, ou casos de angina inaceitável em pacientes com tratamento medicamentoso.²

Após estabelecimento dos critérios para indicação cirúrgica, deve-se prosseguir para escolha do tipo de enxerto a ser usado pelo médico cirurgião. Dentre as opções arteriais, incluem-se torácica interna, radial, gastroepiplóica, e epigástrica inferior, e dentre as veias, opta-se pelo uso da safena. A eficácia do procedimento relaciona-se diretamente a viabilidade do enxerto. Segundo o último Guideline da *American Heart Association* para cirurgia de revascularização do miocárdio, é preferível o uso da artéria torácica interna esquerda (ATIE) para revascularizar a artéria descendente anterior esquerda (DA) quando há indicação da mesma (Classe IB). Em casos de inviabilidade da ATIE, recomenda-se o uso da artéria torácica interna direita (Classe IC).²

A artéria torácica interna, assim descrita pela *Jena Nomina Anatomica* em 1936, tem sua origem na artéria

subclávia, surgindo ântero-inferiormente na primeira parte da subclávia, cerca de 2 cm acima da clavícula, medialmente à primeira costela.¹³ Em 4-30% dos pacientes pode surgir de um tronco comum, junto com outras artérias que também têm origem na subclávia, como o tronco tireocervical, artérias supra-escapulares e tireóideas inferiores.¹⁴ Após sua origem, continua seu curso posteriormente à veia braquiocéfálica e medialmente ao músculo escaleno anterior, descendo verticalmente próxima a borda esternal, e cruzando posteriormente as seis cartilagens costais superiores, tendo seu final em uma bifurcação ao nível da sexta costela, dando origem às artérias epigástricas superiores e artérias musculofrênicas.¹⁵

O estudo PREVENT IV analisou 1539 pacientes por meio de angiografia seletiva, com objetivo de descrever o número de falhas no enxerto de ATI para a descendente anterior (DA), em um período de 12 a 18 meses após estes serem submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Foram encontrados 132 pacientes com estenose significativa de ATI, sendo considerado como significativa, uma estenose maior ou igual à 75% do diâmetro do vaso. Dentre os pacientes em estudo, 61 apresentaram oclusão total da ATI, três tiveram uma estenose subtotal, entre 95 e 99%, e 68 uma estenose entre 75-95%. O mesmo estudo realizou um follow-up de quatro anos destes pacientes, com intuito de avaliar a taxa de desfechos maiores, como morte, IAM, e nova revascularização, e compará-la com a do grupo sem estenose significativa.¹⁶ Em casos de estenose significativa encontrou-se a presença de duas vezes mais eventos que no grupo sem estenose significativa (32% vs. 16,5%), demonstrando claramente o impacto negativo da permeabilidade do enxerto sobre o prognóstico do paciente submetido ao tratamento cirúrgico. O estudo considera como um dos principais preditores de falha, a estenose não significativa de DA esquerda, menor que 75%, porém, o trabalho não avaliou a presença de lesões prévias através de uma angiografia de controle, realizada anteriormente à cirurgia, não sendo possível relacionar a inviabilidade posterior à doença aterosclerótica prévia, ou mesmo sua contribuição no processo de estenose a longo prazo.¹⁶

Os resultados do nosso estudo mostram que na população selecionada de pacientes candidatos à CRM, a prevalência de lesões ateroscleróticas e lesões que inviabilizam a ATI é significativa, sendo esta uma artéria não avaliada rotineiramente pela cardiologia intervencionista, de difícil diagnóstico clínico, visto que os

pacientes geralmente são assintomáticos, e as alterações só são evidenciadas por meio da angiografia seletiva. Em um paciente de nosso estudo, submetido a angiografia seletiva durante o cateterismo, foi evidenciada a presença de lesão aterosclerótica em ATIE, com estenose > 70% (Figura 1). Para diferenciar de um possível vaso espasmo, realizou-se a infusão de nitroglicerina 200 mcg intra-arterial, onde houve permanência da lesão suboclusiva (Figura 2). Levando em conta o número pequeno da amostra, 39 pacientes, submetidos ao cateterismo cardíaco com indicação de CRM, o resultado mostra-se relevante, já que nesse paciente optou-se por alteração do enxerto usado para revascularização do miocárdio, excluindo o uso da ATIE, devido ao grande risco de falha do tratamento e aumento da mortalidade.

Em 1993, Sons et al.,¹⁷ demonstraram a alta prevalência de lesões ateroscleróticas da ATIE em pacientes com doença cardíaca funcional. O estudo analisou 117 pacientes, dos quais todos apresentavam Doença Arterial Coronariana (DAC), associada às alterações valvares, ou alguma outra patologia cardíaca. Aterosclerose da ATIE foi encontrada em 11,1% de todos os pacientes investigados, indicando que fatores de risco como a presença de doença arterial periférica e hiperlipidemia, merecem atenção especial em um paciente com indicação de realização de CRM, devido à alta prevalência da associação destes fatores com aterosclerose do principal enxerto utilizado para esta cirurgia na atualidade.

Chen et al.,¹⁸ realizaram um estudo prospectivo da ATIE em oitenta e seis pacientes com indicação

para realização de CRM. A investigação foi efetuada através de angiografia seletiva da ATIE, durante o cateterismo cardíaco, buscando evidenciar a presença de estenose significativa capaz de inviabilizar o enxerto. Foi encontrada, ao nível da artéria subclávia direita, uma lesão significativa em artéria torácica interna (1,2%), juntamente com outras cinco lesões (5,8%) que inviabilizam seu uso. O autor considera como único e importante fator de risco, o sexo feminino. O estudo conclui que a angiografia seletiva da ATIE durante o cateterismo, principalmente nos pacientes com indicação de CRM, é um procedimento seguro e necessário, e deve ser realizado devido à alta prevalência de lesões que possam inviabilizar a sua utilização, com possíveis complicações futuras para o paciente submetido ao tratamento cirúrgico.

Em contra partida, Perić et al.,¹⁹ também analisaram por meio de angiografia seletiva as características da ATI e suas variações anatômicas, em 80 pacientes selecionados aleatoriamente, e diferente do encontrado nos estudos citados anteriormente, nenhum paciente apresentou aterosclerose em ATI. Entretanto, o grau de variações anatômicas foi maior, cerca de 13,25% das ATI avaliadas, comprovando que a indicação de realização de angiografia seletiva em todos os pacientes que iriam usar o enxerto da ATI para revascularização do miocárdio pode ser necessária.

A discordância em relação a presença de aterosclerose entre os estudos, e inclusive em nosso estudo, pode

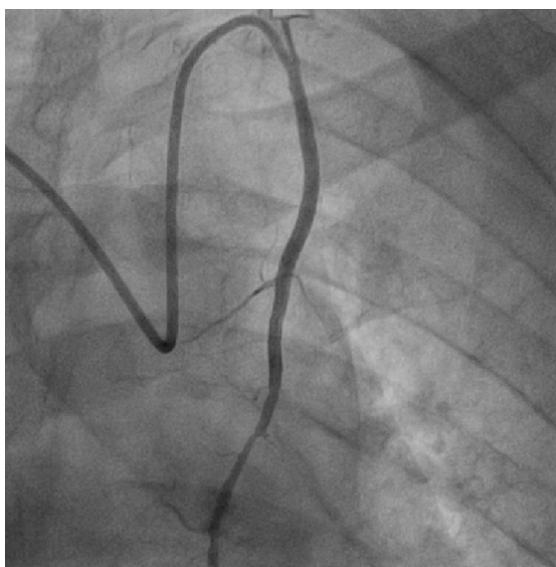


Figura 1 – ATIE com estenose.



Figura 2 – ATIE com estenose após infusão de nitroglicerina.

ser atribuído à população usada como base por cada autor, visto que Sons et al.,¹⁷ Chen et al.,¹⁸ avaliaram pacientes candidatos à correção cirúrgica do miocárdio, como o presente estudo, diferente de Perić et al.,¹⁹ que selecionaram pacientes de forma aleatória. Todos os estudos apresentam um número reduzido de pacientes avaliados, o que dificulta tanto a homogeneidade dos dados, quanto a concordância entre a prevalência das lesões. O que fica claro é a necessidade de se avaliar a ATI, pré-operatória, em pacientes candidatos à CRM, visto que além de diagnosticar lesões que irão prejudicar a efetividade da CRM, também pode-se identificar possíveis alterações que causem consequências para os pacientes, como a isquemia de membros inferiores em casos de ATI atuando como circulação colateral, e a síndrome do roubo subclávio nos pacientes com oclusão ou estenose significativa da subclávia.

A presença de doença crônica aorto-iliaca (DCAI), é considerada um importante preditor para o desenvolvimento de alterações anatômicas envolvendo a ATI. Geralmente estes pacientes desenvolvem perfusões colaterais no intuito de reconstruir o sistema arterial da pelve e membros inferiores, evitando a isquemia dos mesmos. A ATI, juntamente com as artérias epigástricas superiores e inferiores, funcionam como a principal via colateral parietal na reconstituição da artéria ilíaca externa, e caso haja utilização deste enxerto para revascularização do miocárdio, o paciente pode ter uma isquemia aguda de membros inferiores,

no pós-operatório.²⁰⁻²⁵ A presença desta via colateral é de tamanha importância, que a ATI se torna uma das principais artérias responsáveis pela irrigação dos membros inferiores, chegando a responder por 38% do fluxo sanguíneo da região, e dobrando o volume de sangue que é levado por ela (ATI), a cada minuto.²⁶ Estudos apontam que a presença de ATI e epigástricas como via colateral para extremidades inferiores não é um achado incomum em pacientes com DCAI, tendo sua prevalência estimada em até 12% dos casos em que DCAI foi maior ou igual a 75% do diâmetro do vaso.²⁵ Em nosso estudo, um paciente apresentou a ATIE e epigástricas como via colateral para irrigação de membros inferiores (Figura 3), alteração identificada por meio da angiografia seletiva pré-operatória em paciente com indicação de revascularização do miocárdio, sem a presença de alterações clínicas que evidenciassem a existência de DCAI.²⁶ A identificação da ATI como via colateral, deu-se através da progressão do contraste até vasos mais inferiores, as artérias epigástricas superiores e inferiores (Figura 3), e continuidade até o nível dos vasos pélvicos (Figura 4). Não foram investigadas alterações que pudessem evidenciar a presença de DCAI no presente estudo, porém, autores como Kim et al.,²⁵ apontam que a presença de fraqueza de pulsos femorais em extremidade acometida, com diminuição de amplitude e volume, e alterações do índice tornozelo braquial por sonda Doppler, menor que 0,7, são importantes indicativos da presença de DCAI. Após a identificação da presença de

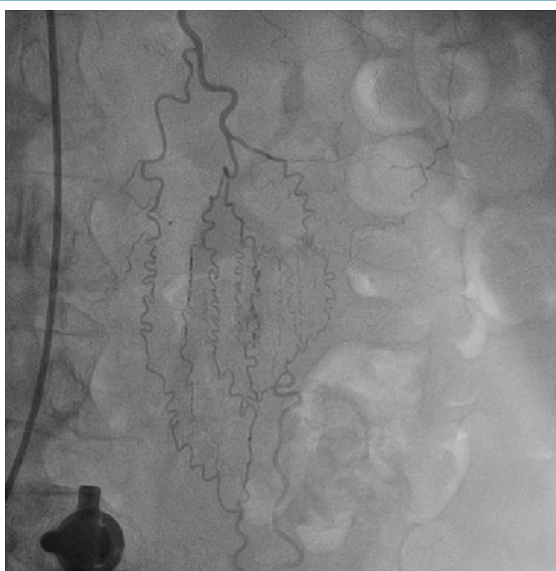


Figura 3 – ATIE com presença de circulação colateral.

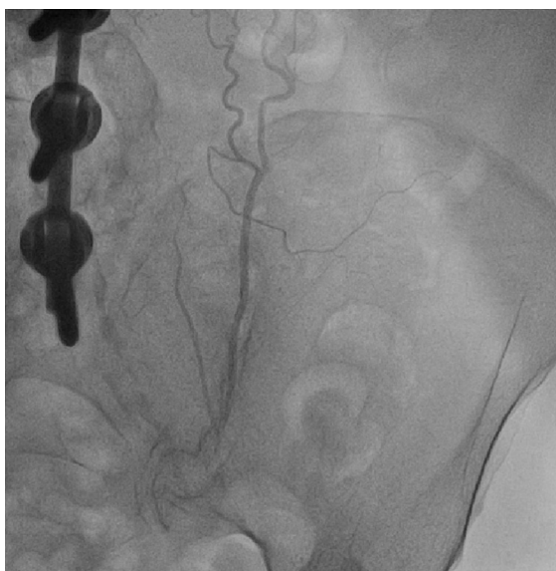


Figura 4 – Circulação colateral da ATIE para região pélvica.

circulação colateral para os membros inferiores por ATIE e epigástricas, foi demonstrado por meio de angiografia seletiva aorto-ílica a presença de lesões ateroscleróticas suboclusivas no local (Figura 5).

Outra alteração encontrada em nosso estudo foi um paciente com oclusão total da artéria subclávia, caracterizada pela interrupção completa na progressão do contraste, ao nível proximal da subclávia, evidenciada

por angiografia seletiva (Figura 6). Tal alteração pode comprometer os resultados da CRM, onde a presença da oclusão é uma das principais causas de angina recorrente, no pós-operatório, levando o paciente a realizar uma CRM sem efetividade, visto que o fluxo sanguíneo da ATIE possui sua direção invertida, devido à oclusão subclávia.²⁷ Além disso, os pacientes podem ter uma apresentação clínica característica, decorrente



Figura 5 – Aorta com lesões ateroscleróticas suboclusivas.



Figura 6 – Oclusão total da artéria subclávia esquerda.

do fluxo da artéria vertebral também estar direcionado para a subclávia, com sintomas como tontura, síncope e vertigem, devido à isquemia gerada pelo desvio da oferta sanguínea. Todo o quadro clínico gerado por essa fisiopatologia é chamado de síndrome do roubo subclávio, e esses pacientes podem ser triados tanto pela diferença de pressão arterial dos membros superiores, como pela pesquisa de sopros ao nível da subclávia, e diferença de pulso. Pacientes com oclusão total da

artéria subclávia tem alto risco de desenvolver essa síndrome antes e após a CRM.²⁸⁻³⁰ O paciente deste estudo apresentava-se assintomático quando submetido à avaliação angiográfica.

A limitação deste estudo foi a pequena população analisada, resultando em uma ausência de relação entre os fatores preditores e o desfecho. Entretanto consideramos esse valor de prevalência como significativo, visto que uma CRM com falha no enxerto arterial pode levar a

graves complicações, aumentando a mortalidade, e diminuindo a eficácia do procedimento.

Conclusão

Neste trabalho, a prevalência de lesões ateroscleróticas e lesões que inviabilizam o uso da ATIE como enxerto arterial, em pacientes candidatos à CRM, evidenciadas por cinecoronariografia, foram de 7,7%. Deste modo é prudente considerar a avaliação pré-operatória da ATIE, em pacientes com indicação para a CRM, principalmente na presença de evidências clínicas de oclusão de subclávia e DCAI.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M, Mangili LC, Maia JP. Obtenção de dados: Balzan HFM, Battilani RVL, Moura DD, Lage BFM. Análise e interpretação dos dados: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M, Mangili LC, Maia JP, Moura DD, Lage BFM. Análise estatística: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Mangili LC, Maia JP. Obtenção de financiamento: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M. Redação do

manuscrito: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M, Moura DD, Lage BFM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M, Mangili LC, Maia JP, Moura DD, Lage BFM. Supervisão / como investigador principal: Balzan HFM, Battilani RVL, Mangili OC, Franchetti M.

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.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Referências

1. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-56. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014S004>.
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):4-34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(5):1235.
3. The BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600-6. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.048.
4. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis: comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):657-62. PMID: 8127094.
5. Stephan WJ, O'Keefe JH Jr, Piehler JM, McCallister BD, Dahiya RS, Shimshak TM, et al. Coronary angioplasty versus repeat coronary artery bypass grafting for patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1140-6. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00286-0.
6. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, Hager R, Wojdyla DM, Englum BR, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation.* 2014;130(17):1445-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008193.
7. Shavadia J, Norris CM, Graham MM, Verma S, Ali I, Bainey KR. Symptomatic graft failure and impact on clinical outcome after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease registry. *Am Heart J.* 2015;169(6):833-40. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.022.
8. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation.* 1995;91(9):2335-44. PMID: 7729019.
9. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J.* 2001;142(1):119-26. doi: 10.1067/mhj.2001.116072.
10. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):1013-25. PMID: 8622299.
11. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, Delong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1420-8. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.04.044.
12. Every NR, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Weaver WD, Cobb LA. Influence of coronary bypass surgery on subsequent outcome of patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1435-9. PMID: 1593036.

13. Sajja LR, Mannam G. Internal thoracic artery: anatomical and biological characteristics revisited. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(1):88-99. doi: 10.1177/0218492314523629.
14. Henriquez-Pino JA, Gomes WJ, Prates JC, Buffolo E. Surgical anatomy of the internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(4):1041-5. PMID: 9354524.
15. Bruneton JN, Dalfin FY, Caramella E, Roux P, Héry M. Value of ultrasound in localizing the internal mammary vessels. *Eur J Radiol.* 1986;6(2):142-4. PMID: 3522233.
16. Harskamp, RE, Alexander JH, Ferguson TB Jr, Hager R, Mack MJ, Englum B, et al. Frequency and predictors of internal mammary artery graft failure and subsequent clinical outcomes: Insights From the Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV Trial. *Circulation.* 2016;133(2):131-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015549.
17. Sons HJ, Godehardt E, Kunert J, Lösse B, Bircks W. Internal thoracic artery: prevalence of atherosclerotic changes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;106(6):1192-5. PMID: 8246559.
18. Chen CW, Lin TK, Chen BC, Lin CT, Liu CJ, Lin CL. Preoperative semi-selective left internal mammary artery angiography: easy, safe, necessary and worthy. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2004;45(2):107-10. PMID: 15179343.
19. Perić M, Sagić D, Mirić M, Bojić M. [Angiographic characteristics of the internal thoracic artery-anatomic variations and their surgical importance]. *Med Pregl.* 2000;53(5-6):245-9. PMID: 11089364.
20. Melissano G, Di Credico G, Chiesa R, Grossi A. The use of internal thoracic arteries for myocardial revascularization may produce acute leg ischemia in patients with concomitant Leriche's syndrome. *J Vasc Surg.* 1996;24(4):698. PMID: 8911420.
21. Dietzek AM, Goldsmith J, Veith FJ, Sanchez LA, Gupta SK, Wengerter KR. Interruption of critical aortoiliac collateral circulation during nonvascular operations: a cause of acute limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1990;12(6):645-51. doi: 10.1067/mva.1990.25254.
22. Kitamura S, Inoue K, Kawachi K, Morita R, Seki T, Taniguchi S, et al. Lower extremity ischemia secondary to internal thoracic-coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(1):157-9. PMID: 8328849.
23. Tsui SS, Parry AJ, Large SR. Leg ischaemia following bilateral internal thoracic artery and inferior epigastric artery harvesting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9(4):218-20. PMID: 7605648.
24. Yapici F, Tuygun AG, Tarhan IA, Yilmaz M, Tuygun AK, Yapici N, et al. Limb ischemia due to use of internal thoracic artery in coronary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002;10(3):254-5. doi: 10.1177/021849230201000315.
25. Kim J, Won JY, Park SI, Lee DY. Internal thoracic artery collateral to the external iliac artery in chronic aortoiliac occlusive disease. *Korean J Radiol.* 2003;4(3):179-83. doi: 10.3348/kjr.2003.4.3.179.
26. Yurdakul M, Tola M, Özdemir E, Bayazit M, Cumhuri T. Internal thoracic artery-inferior epigastric artery as a collateral pathway in aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2006;43(4):707-13. doi: 10.1016/j.jvs.2005.12.042.
27. Gomes V, Roman M, Barcellos C, Lasevitch R, Hickmann P, Alcalde R, et al. Prevalence of stenosis of the left subclavian artery in CABG candidates: a multicenter registry. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008;16(3):307-11. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S2179-83972008000300011.
28. Schatzl S, Karnik R, Gattermeier M. Coronary subclavian steal syndrome: an extracoronary cause of acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(15-16):437-8. doi: 10.1007/s00508-013-0386-3.
29. Rogers JH, Calhoun RF 2nd. Diagnosis and management of subclavian artery stenosis prior to coronary artery bypass grafting in the current era. *J Card Surg.* 2007;22(1):20-5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00332.x.
30. Kargiotis O, Siahos S, Safouris A, Feleskouras A, Magoufis G, Tsivgoulis G. Subclavian steal syndrome with or without arterial stenosis: a review. *J Neuroimaging.* 2016;26(5):473-80. doi: 10.1111/jon.12371.



ARTIGO ORIGINAL

Correlação entre Fatores Clínicos e Educacionais e Atraso na Chegada ao Hospital no Infarto Agudo do Miocárdio

Correlation between Clinical and Educational Factors and Delayed Hospital Arrival in Myocardial Infarction

Andressa Sardá Maiochi Takagui,¹ Daniel Medeiros Moreira,^{1,2} Ana Teresa Glaser Carvalho,¹ Thays Fraga Duarte,¹ Roberto Léo da Silva,¹ Tammuz Fattah¹

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC),¹ Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL),² Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamentos: O infarto agudo do miocárdio se configura como uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, e um dos fatores de maior impacto prognóstico é o atendimento especializado precoce, porém ainda existem inúmeros fatores que retardam a chegada do paciente até o hospital.

Objetivo: Correlacionar fatores sociais, educacionais, cognitivos e clínicos com o tempo para a chegada no hospital após os primeiros sintomas de infarto agudo do miocárdio.

Métodos: O tempo para a busca de atendimento médico foi mensurado entre o início dos primeiros sintomas de infarto relatado pelo paciente e o registro da admissão hospitalar em prontuário eletrônico do serviço de emergência. A correlação entre o delta T e outras variáveis foi verificada por meio da correlação de Kendall. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Não houve correlação entre delta T e escolaridade, e nem entre delta T e desempenho no Mini-Exame do Estado Mental, assim como não houve associação entre a presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, sedentarismo, história familiar ou tabagismo com o tempo de chegada no hospital. Comparações entre delta T e estado civil também não foram estatisticamente significativas. A transferência de outro serviço de saúde e a região de procedência foram os fatores que mais determinaram atraso no atendimento especializado de nossa população.

Conclusão: Fatores educacionais, sociais e cognitivos não estiveram diretamente relacionados ao atraso na chegada ao hospital. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):107-113)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio, Indicadores de Morbimortalidade, Isquemia Miocárdica, Dor no Peito, Serviços Médicos de Emergência, Fatores de Risco.

Abstract

Background: Acute myocardial infarction is one of the main causes of morbidity and mortality in the world, and one of the factors with the greatest prognostic impact is early specialist care, but there are still many factors that delay patient's arrival at the hospital.

Objective: To correlate social, educational, cognitive and clinical factors with time to hospital arrival after the onset of acute myocardial infarction's first symptoms.

Methods: Time interval to search for medical care was measured by patient's report of the onset of infarction's first symptoms and hospital admission verified through electronic medical data of the emergency service. The correlation between delta-T and other variables was performed through Kendall's correlation. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: There was no correlation between delta-T and scholarship, or between delta - T and Mini Mental State Examination performance, as well as no association between the presence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, family history, sedentary lifestyle or smoking with arrival time at the hospital. Comparisons between delta-T and marital status were also not statistically significant. Transfer from another health service and city of origin were the most determinant delay factors in our population's arrival at the hospital.

Conclusion: The present study suggests that, in our population, educational, social and cognitive factors are not directly related to the delay in arriving at the hospital. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):107-113)

Keywords: Myocardial Infarction; Indicators of Morbidity and Mortality; Myocardial Ischemia; Chest Pain; Emergency Medical Services; Risk Factors.

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

Correspondência: Andressa Sardá Maiochi Takagui

Rua Olívio Domingos Brugnago, 195 – Vila Nova. CEP: 89259-260, Jaraguá do Sul, SC – Brasil
E-mail: dessa_maiochi@hotmail.com; andressa.smaiochi@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20170093

Artigo recebido em 8/2/2017, revisado em 1/6/2017, aceito em 11/7/2017.

Introdução

A isquemia miocárdica e, conseqüentemente, o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) são apontados como uma das principais causas de morbimortalidade a nível mundial. Situada ao redor de 30% nos anos 1950, a mortalidade hospitalar por IAM apresentou declínio significativo nas últimas décadas, tanto na Europa e Estados Unidos, quanto no Brasil.¹⁻³ Hoje, com o emprego dos trombolíticos ou da angioplastia primária, ela se situa entre 8 e 10%, notadamente graças aos benefícios da recanalização precoce da artéria coronária relacionada ao evento.

O Delta Tempo (delta T) entre o início dos primeiros sintomas e a chegada ao serviço de emergência apresenta relação direta com a morbimortalidade da doença, e um rápido atendimento especializado é fundamental. Porém, estima-se que apenas 20% das pessoas com relato de dor torácica cheguem à unidade de emergência antes de 2 horas do início dos sintomas.⁴

Entre os fatores pré-hospitalares que dificultam o atendimento precoce do IAM encontram-se: a não valorização pelo paciente dos sintomas de dor torácica como sendo de infarto; a atribuição de seus sintomas a outras condições ou a uma doença comum (gripe ou dor muscular, por exemplo); a ausência de conhecimento dos benefícios com o diagnóstico e tratamento precoces; e o atendimento extra-hospitalar de urgência não disponível a todos de forma homogênea.⁵

Estudos prévios já demonstraram correlação entre baixo nível de escolaridade e retardo na busca de atendimento médico após início da dor torácica.⁶ Supostamente, indivíduos com maior capacidade intelectual seriam mais aptos ao reconhecimento de seus sintomas como potencialmente graves e buscariam o serviço de saúde mais precocemente.

Este estudo pretende correlacionar fatores sociais, educacionais, cognitivos e clínicos com o tempo de chegada no hospital após os primeiros sintomas de IAM.

Métodos

Esta pesquisa utilizou o banco de dados do Catarina Heart Study, um estudo de coorte prospectivo com registro no ClinicalTrials.gov NCT03015064, que utilizou exclusivamente seu banco de dados.

De maneira sucinta, trata-se de uma coorte prospectiva em que estão sendo avaliados pacientes atendidos no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC) com o diagnóstico de um primeiro IAM. Os dados estão sendo coletados desde julho de 2016, com previsão de conclusão do estudo até dezembro de 2020, pretendendo incluir também outros hospitais públicos do Estado de Santa Catarina. Participaram da atual análise todos os pacientes registrados no banco de dados até o período de dezembro de 2016.

Os critérios de inclusão foram idade superior a 18 anos; diagnóstico de IAM estabelecido por presença de dor precordial sugestiva associada a eletrocardiograma com nova elevação do segmento ST no ponto J em duas derivações contíguas com os limites de $\geq 0,1$ mV em todas as derivações, exceto para as derivações V2 e V3 em que se aplicam os limites de $\geq 0,2$ mV nos homens ≥ 40 anos, $\geq 0,25$ mV nos homens < 40 anos e $\geq 0,15$ mV nas mulheres; ou presença de dor precordial sugestiva de IAM associada à elevação de troponina I ou Isoenzima MB da Creatinina Quinase (CKMB) acima do percentil 99 do limite superior de referência. Foram considerados critérios de exclusão ausência dos critérios estabelecidos para IAM, presença de IAM prévio.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista individual e complementada com dados do prontuário eletrônico Micromed®. O questionário englobava diferentes variáveis clínicas e sociais, além de teste específico para avaliação cognitiva, o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o qual foi aplicado em todos os pacientes do estudo durante sua internação na instituição, em geral entre o segundo e o quinto dias. Dentre as variáveis sociais, foram abordados sexo, idade, estado civil, procedência e escolaridade. Já as variáveis clínicas incluíam a presença de fatores de risco clássicos, atividade física, consumo de drogas e álcool, relato de hora do início dos sintomas, entre outros. Ainda, está sendo realizado seguimento de todos os participantes do estudo em 30 dias e 1 ano, por meio de dados de prontuário ou por contato telefônico, quando aqueles não estão disponíveis, a fins de avaliar os eventos clínicos relevantes, como trombose aguda intra-stent, reestenose, IAM, angina instável, acidente vascular cerebral, sangramentos, reinternação e morte. Tais avaliações, no entanto, serão abordadas em estudo futuro do *Catarina Heart Study*.

O desfecho primário deste estudo foi a correlação entre anos de escolaridade com o delta T, caracterizado pelo intervalo entre o início dos primeiros sintomas isquêmicos

e o momento da admissão na emergência do hospital de referência, conforme registro no prontuário eletrônico. Os desfechos secundários foram a correlação entre o delta T e o desempenho no MEEM, além da associação entre delta T e estado civil e entre delta T e presença de fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e história familiar).

Análise estatística

Para as avaliações analíticas, foi calculada uma amostra de 92 pacientes para encontrar uma correlação de 0,3, com poder de 90% e alfa de 0,05. Os dados obtidos foram tabulados e analisados por meio do *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 13.0 para Windows. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, e avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney bicaudado. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A idade foi a única variável que apresentou distribuição normal e, então, foi expressa como média e desvio padrão. Variáveis como tempo de escolaridade, delta T e desempenho no MEEM não seguiram a normalidade, sendo expressas como mediana e intervalo interquartil. Associações entre variáveis quantitativas foram avaliadas pela correlação de Kendall, uma vez que as variáveis correlacionadas não possuíam distribuição paramétrica. Variáveis categóricas foram expressas em valores numéricos com os respectivos percentuais e analisadas pelo teste qui quadrado ou teste de Fisher. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$, e os intervalos de confiança foram de 95%.

A pesquisa foi realizada em conformidade com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovada pelo comitê de ética da instituição. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram avaliados 107 pacientes que estiveram internados no ICSC no período de julho a dezembro de 2016, além de um único paciente internado em outro hospital público de Florianópolis. A amostra foi composta por 75 homens (69,4%), e a média de idade foi de $59,32 \pm 11,57$ anos. A maioria era casada/união estável (69,4%) e se declarou de raça branca (88,9%). Em relação à procedência, 29 pacientes (26,9%) eram procedentes de São José (SC),

município onde o Instituto de Cardiologia de Santa Catarina está localizado, enquanto 79 (73,1%) vieram de outras localidades. Estas e outras características da população estudada encontram-se na tabela 1.

A mediana do tempo de escolaridade foi de 5 anos e a Amplitude Interquartil (AIQ) de 3 a 8. A mediana de pontuação no MEEM foi de 25 (AIQ: 22 a 27).

A mediana do delta T foi de 4 horas e 51 minutos (AIQ: 2 horas e 11 minutos - 13 horas e 45 minutos), sendo que o delta T mínimo foi de 26 minutos, e o

Tabela 1 – Características da população estudada

Variáveis	Valores
Idade, média $\pm$ DP	59,32 $\pm$ 11,57
Sexo masculino, n (%)	75 (69,4)
Raça n (%)	
Branca	96 (88,9)
Negra	3 (2,8)
Parda	9 (8,3)
Estado civil, n (%)	
Solteiro	7 (6,5)
Casado/união estável	75 (69,4)
Separado	14 (13,0)
Viúvo	12 (11,1)
IAMCST, n (%)	51 (47,2)
Procedência, n (%)	
São José	29 (26,9)
Outras localidades	79 (73,1)
Encaminhados, n (%)	57 (52,8)
Fatores de risco, n (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	62 (57,4)
Diabetes melito	24 (22,2)
Dislipidemia	35 (32,4)
História familiar, n (%)	44 (40,7)
Tabagismo	34 (31,5)
Ex-tabagista	31 (28,7)
Sedentarismo	59 (54,6)

DP: desvio padrão; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de ST.

tempo maior de 90 horas 39 minutos. Esses valores foram significativamente menores quando considerados apenas os infartos com supradesnivelamento de ST, com uma mediana de 3 horas 49 minutos (AIQ: 1 hora e 56 minutos - 11 horas e 46 minutos), comparados a 9 horas e 40 minutos (AIQ: 2 horas e 40 minutos - 18 horas e 01 minuto) para os IAM sem supradesnivelamento de ST ($p = 0,04$). Ainda, pacientes procedentes de São José demoraram menos tempo para chegar no hospital, com uma mediana de 2 horas e 17 minutos (AIQ: 1 hora e 21 minutos - 12 horas e 19 minutos), comparados com a mediana de 6 horas e 17 minutos (AIQ: 2 horas e 42 minutos - 14 horas e 03 minutos) de outras localidades ($p = 0,02$); pacientes que vieram transferidos de outro serviço de saúde apresentaram uma mediana de tempo superior (9 horas e 04 minutos; AIQ: 3 horas e 19 minutos - 16 horas e 33 minutos) em relação àqueles que procuraram espontaneamente o hospital (2 horas e 57 minutos; AIQ: 1 hora e 45 minutos - 6 horas e 07 minutos) com $p = 0,007$.

Não houve correlação entre anos de escolaridade e delta T ($r = -0,032$; $p = 0,645$), ou entre desempenho no MEEM e delta T ($r = -0,073$; $p = 0,283$), mesmo quando avaliados separadamente infartos com e sem supradesnivelamento de ST (Tabela 2). Quando analisados os fatores de risco, não houve associação entre a presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, história familiar, tabagismo ou sedentarismo com o tempo de chegada no hospital (Tabela 3). Comparações entre delta T e estado civil também não foram estatisticamente significativas, sendo que os casados tiveram mediana de tempo de 4 horas e 49 minutos (AIQ: 2 horas e 07 minutos - 12 horas e 09 minutos), enquanto os solteiros, divorciados e viúvos, de 5 horas e 20 minutos (AIQ: 2 horas e 47 minutos - 17 horas e 59 minutos), com $p = 0,335$.

Houve, no entanto, associação estatisticamente significativa entre a presença de hipertensão arterial sistêmica e pior desempenho no MEEM, sendo que os pacientes com hipertensão arterial sistêmica obtiveram uma mediana de pontuação de 23 (AIQ: 20,75 - 26,00) e aqueles sem hipertensão arterial sistêmica de 27 (AIQ: 25 - 28), com $p < 0,001$. O grupo de hipertensos também apresentou menores índices de escolaridade, com pacientes com hipertensão arterial sistêmica com mediana de 4 anos (AIQ: 2 - 8) de estudo e aqueles sem hipertensão arterial sistêmica, de 8 anos (AIQ: 4 - 11), $p = 0,002$. Ainda, as mulheres de nossa amostra tiveram menos anos de escolaridade, com mediana de 4 anos (AIQ: 2,5 - 7,5), comparadas aos homens, os quais apresentaram uma mediana de 7 anos (AIQ: 4 - 8), com $p = 0,04$. A pontuação no MEEM foi de 23 (AIQ: 21 - 26) para as mulheres e de 26 (AIQ: 23 - 28) para os homens ($p = 0,04$).

Discussão

Este estudo não demonstrou correlação entre o tempo de chegada no hospital e o nível de escolaridade ou desempenho no MEEM, bem como não mostrou associação entre delta T e estado civil, e nem entre delta T e a presença de fatores de risco para doença coronariana.

Tais dados são diferentes dos reportados por Franco et al.,⁷ que avaliaram 112 pacientes com IAM com supradesnivelamento de ST com características de base semelhantes às nossas, e demonstraram correlação fraca a moderada ($r = 0,24$) entre delta T e escolaridade. Já a comparação do estado civil pelos mesmos autores mostrou que pacientes casados, divorciados e viúvos tiveram um delta T maior do que os solteiros, porém também sem significância estatística ($p = 0,06$).

Tabela 2 – Correlações entre tempo de chegada, escolaridade e Miniexame de Estado Mental (MEEM)*

Tipo de IAM	Delta T					
	IAMCST		IAMSST		Todos	
	Valor de r	Valor de p	Valor de r	Valor de p	Valor de r	Valor de p
Escolaridade	- 0,009	0,933	- 0,067	0,495	-0,032	0,645
MEEM	- 0,061	0,545	- 0,140	0,146	- 0,073	0,283

* Avaliados pela correlação de Kendall. IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST

Tabela 3 – Comparações entre presença de fatores de risco e tempo de chegada

Fator de risco	Delta T*		Valor de p†
	Sim	Não	
Hipertensão arterial sistêmica	5h10min (2h13min - 12h44min)	4h20min (2h10min - 16h41min)	0,805
Diabetes melito	3h53min (1h54min - 16h30min)	5h03min (2h15min - 13h19min)	0,979
Dislipidemia	7h02min (2h08min - 17h12min)	4h20min (2h17min - 12h19min)	0,413
História familiar	4h00min (1h46min - 9h58min)	6h17min (2h24min - 18h22min)	0,093
Tabagismo	5h20min (2h44min - 13h39min)	4h47min (2h07min - 14h05min)	0,843
Sedentarismo	4h49min (2h07min - 12h44min)	6h43min (2h37min - 16h32min)	0,359

* Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil); †avaliado pelo teste de Mann-Whitney bicaudado. h: horas; min: minutos.

A mediana de pontuação no MEEM verificada em nossa população foi de 25, lembrando que é considerada uma pontuação normal quando ≥ 27 , e disfunção cognitiva (demência) quando ≤ 24 ou ≤ 17 para analfabetos ou tempo de escolaridade menor que 4 anos.⁸ Este resultado refletiu os baixos índices de escolaridade de nossa amostra, os quais foram ainda menores no grupo de mulheres.

As medianas do delta T encontradas em nosso estudo foram de 4 horas 51 minutos para a população geral e de 3 horas e 49 minutos, considerando apenas os IAM com supradesnívelamento de ST, semelhante ao relatado em outros estudos nacionais, como por Bastos et al.,⁴ em São José do Rio Preto (4 horas e 08 minutos) e por Franco et al.,⁷ em Porto Alegre (3 horas e 11 minutos). Nosso resultado também se assemelha ao encontrado em estudo internacional, no qual foi constatada uma mediana do delta T de 3 horas e 30 minutos nos Estados Unidos, de 4 horas e 24 minutos na Coreia do Sul, de 4 horas e 30 minutos no Japão e de 2 horas e 30 minutos na Inglaterra.⁹ Entretanto, nosso delta T ainda é muito superior ao recomendado pelas diretrizes da *American Heart Association*.¹⁰ Quando disponível em tempo hábil (< 2 horas), a angioplastia primária confere benefício em termos de mortalidade de 25 a 30%. Já o benefício da trombólise é máximo quando administrado em até 2 horas do início dos sintomas, em especial nos primeiros 70 minutos, uma vez que a resistência à trombólise é tempo-dependente.¹¹

O estudo GRACE constatou que pessoas com história prévia de IAM chegaram antes ao hospital comparadas

a pessoas sem história de angina, diabetes, insuficiência cardíaca ou hipertensão.¹² Nosso estudo não incluiu pacientes com infarto prévio, porém a maioria das pessoas tinha conhecimento de pelo menos um fator de risco para doença coronariana e esperava-se que elas pudessem buscar atendimento mais rápido, por associarem os seus sintomas ao coração, porém isso não foi confirmado nesta pesquisa. Observou-se, no entanto, que os pacientes portadores de hipertensão arterial apresentaram pior desempenho no MEEM. Este resultado pode estar simplesmente relacionado à escolaridade mais baixa reportada neste grupo, ou até mesmo sugerir que a hipertensão seja um fator associado ao declínio cognitivo encontrado. O papel da hipertensão arterial sistêmica na determinação da perda da função cognitiva, na ausência de acidente vascular cerebral prévio, ainda não é consensual na literatura. Alguns estudos clínicos vêm demonstrando que indivíduos hipertensos apresentam pior *performance* em testes neuropsicológicos.¹³ Relatos do estudo Framingham observaram uma relação inversa entre pressão arterial e cognição, concluindo que a elevação da pressão arterial poderia estar relacionada à presença de declínio cognitivo.¹⁴ Já outras investigações encontraram o inverso, isto é, hipertensão arterial sistêmica associada a melhor função cognitiva em idosos.¹⁵ Por fim, outros estudos não comprovaram essa relação.¹⁶

Os resultados de nossa pesquisa sugerem que fatores como escolaridade, desempenho cognitivo e estado civil não foram determinantes para o retardo na chegada ao hospital, semelhante aos dados relatados por Dracup e Moser.¹⁷

Sabe-se que outros fatores pré-hospitalares influenciam no tempo de chegada do paciente, como a região de procedência, a disponibilidade de meios de transporte próprios ou de ambulância para o transporte até o hospital, e a busca ou transferência inicialmente para o serviço de saúde mais próximo, o qual, na maioria das vezes não é especializado e não apresenta os recursos preconizados para o atendimento de vítimas de um infarto.^{18,19} Nosso estudo refletiu os entraves logísticos e operacionais enfrentados no atendimento do infarto no sistema público de saúde, uma vez que os fatores que mais determinaram atraso no tratamento especializado de nossa população foram a transferência de outro serviço de saúde e a região de procedência.

Dentre as limitações deste estudo, o fato de termos avaliado exclusivamente pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde e majoritariamente em uma única instituição (houve um único paciente atendido em outro hospital público de Florianópolis) pode ter desconsiderado uma parcela da população que, supostamente, teria melhores condições socioeconômicas e maiores níveis de escolaridade. Além disto, o número reduzido da amostra pode ter influenciado na falta de associação estatisticamente significativa, embora houvesse poder suficiente para avaliar as correlações sugeridas. Ainda, conforme Bonnet e Wright,²⁰ talvez os dados poderiam ser mais precisos se a correlação tivesse sido calculada com intervalo de confiança, o que não foi adotado no presente estudo. Entretanto, estes vieses não invalidam nosso trabalho, pois mesmo que a amostra fosse maior, é possível que uma correlação que, porventura aparecesse, fosse fraca e sem significado clínico.

Conclusão

O presente estudo sugere que, em nossa população, fatores educacionais, sociais e cognitivos não estiveram

diretamente relacionados ao atraso na chegada ao hospital. Os fatores que mais determinaram atraso foram a transferência de outro serviço de saúde e a região de procedência. O delta tempo prolongado, devido principalmente ao retardo pré-hospitalar, permanece questão desafiadora para que se possa obter benefício máximo das modernas terapias de reperfusão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Moreira DM. Obtenção de dados: Takagui ASM, Carvalho ATG, Duarte TF. Análise e interpretação dos dados: Takagui ASM, Silva RL, Fattah T. Análise estatística: Moreira DM. Redação do manuscrito: Takagui ASM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moreira DM.

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 de curso de Andressa Sardá Maiochi Takagui pela Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC).

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Instituto de Cardiologia de Santa Catarina sob o número de protocolo 55450816.0.1001.0113. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
3. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart*. 2006;92(4):453-60. doi: 10.1136/hrt.2004.059295.
4. Bastos AS, Beccaria LM, Contrin LM, Cesarino CB. Tempo de chegada do paciente com infarto agudo do miocárdio em unidade de emergência. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(3):411-8.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for treatment of acute myocardial infarction

- with ST-segment elevation]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 Suppl 2):e179-264. PMID: 20676461. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2010 Oct;95(4):553.
6. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC Jr, Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *Am Heart J.* 2005;150(3):392-400. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.064.
 7. Franco B, Rabelo ER, Goldemeyer S, Souza EM. Patients with acute myocardial infarction and interfering factors when seeking emergency care: implications for health education. *Rev Latino Am Enfermagem.* 2008;16(3):414-8. PMID: 18695815.
 8. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res.* 2009;43(4):411-31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.
 9. McKinley S, Dracup K, Moser DK, Ball C, Yamasaki K, Kim CJ, et al. International comparison of factors associated with delay in presentation for AMI treatment. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2004;3(3):225-30. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2004.06.004.
 10. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. Erratum in: *Circulation.* 2013;128(25):e481.
 11. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109(10):1223-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000121424.76486.20.
 12. Goldberg RJ, Steg PG, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, Brieger D, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease. (The GRACE registry). *Am J Cardiol.* 2002;89(7):791-6. PMID: 11909560.
 13. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20- year follow-up of 999 men. *Hypertension.* 1998;31(3):780-6. PMID: 9495261.
 14. Elias MF, Wolf PA, D'agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138(6):353-64. PMID: 8213741.
 15. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen Project. *BMJ.* 1996;312(7034):805-8. PMID: 8608286.
 16. Haan MN, Weldon M. The influence of diabetes, hypertension, and stroke on ethnic differences in physical and cognitive functioning in an ethnically diverse older population. *Ann Epidemiol.* 1996;6(5):392-8. PMID: 8915470.
 17. Dracup K, Moser DK. Beyond sociodemographics: factors influencing the decision to seek treatment for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart Lung.* 1997;26(4):253-62. PMID: 9257135.
 18. Mussi FC, Passos LC, Menezes AA, Caramelli B. Impediments in the access to medical care: experiences of people with acute myocardial infarction. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(3):234-9. doi: 10.1590/S0104-42302007000300021.
 19. Luepker RV. Delay in acute myocardial infarction: Why don't they come to the hospital more quick and what can we do to reduce delay? *Am Heart J.* 2005;150(3):368-70. doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.012.
 20. Bonett DG, Wright TA. Sample size requirements for estimating pearson, kendall and spearman correlations. *Psychometrika.* 2000;65(1):23-8.



Agora você já pode acessar todas as **Publicações da SBC** em um só aplicativo

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

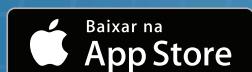
Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações



ARTIGO ORIGINAL

Redução do Marcador Inflamatório TNF- α após Consumo de Semente de Linhaça por Coelhos Hipercolesterolêmicos

Decrease in the Inflammatory Marker TNF- α after Consumption of Flaxseed by Hypercholesterolemic Rabbits

Maynara Leonardi Schuh Martins,¹ Aniely Bacelar Rocco de Lima,¹ Ana Flavia Champoski,¹ Pamela Cristiani Pereira,¹ Fernando Martins,² Carlos Tanizawa,¹ Leonardo Précoma,¹ Patrícia Campelo,¹ Luiz César Guarita-Souza,¹ Dalton Bertolim Précoma¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR),¹ Paraná, PR; Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD),² Mato Grosso do Sul, MS – Brasil

Resumo

Fundamentos: Alimentos funcionais, como a linhaça, têm sido consumidos com frequência para prevenção da aterosclerose.

Objetivos: Avaliar os efeitos da linhaça sobre a aterogênese em coelhos submetidos a uma dieta rica em colesterol.

Métodos: Trinta coelhos albinos machos foram randomizados em três grupos com base em um tratamento dietético por 12 semanas: grupo controle (G1), dieta padrão; dieta rica em colesterol (G2), dieta padrão mais 0,25% de colesterol proveniente de ovos liofilizados; e dieta rica em colesterol mais linhaça (G3), dieta semelhante à do G2 adicionada de linhaça. Análise bioquímica (colesterol total [CT], lipoproteína de alta densidade [HDL-colesterol], lipoproteína de baixa densidade [LDL-colesterol] e triglicérides) e imunohistoquímica (molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1] e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]) foram realizadas em todos os grupos. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Resultados: Às 12 semanas, os níveis séricos de CT aumentaram significativamente nos grupos G2 e G3 em comparação com o G1. Os níveis séricos de LDL-colesterol foram mais altos no grupo G2, e o aumento no grupo G3 foi cerca de seis vezes menor do que no G2. Os níveis de HDL-colesterol aumentaram em todos os grupos, com o maior aumento observado no G2. Os níveis de triglicérides no G3 reduziram em ~70% e diferiram significativamente entre o G1 e G3 ($p = 0,034$) e G2 e G3 ($p = 0,015$). Níveis de ICAM-1 aumentaram apenas no segmento aórtico 4 no G3. Os níveis de TNF- α no grupo G3 foram semelhantes aos do grupo controle, enquanto os níveis no G2 foram maiores do que o dobro em relação aos do grupo controle ($p < 0,05$).

Conclusões: O grupo alimentado com uma dieta funcional (linhaça) mostrou redução no desenvolvimento de aterosclerose, níveis séricos mais baixos de triglicérides e níveis mais baixos de TNF- α à imunohistoquímica. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):114-122)

Palavras-chave: Coelhos, Linho / sementes, Aterosclerose / prevenção e controle, Dieta Aterogênica, Colesterol na Dieta, Obesidade, Estilo de Vida Sedentário.

Abstract

Background: Functional foods such as flaxseed have been commonly consumed to prevent atherosclerosis.

Objectives: To assess the effects of flaxseed in atherogenesis in rabbits consuming a high-cholesterol diet.

Methods: Thirty male albino rabbits were randomized to three groups based on a 12-week dietary treatment: control group (G1), standard diet; high-cholesterol diet (G2), standard diet plus 0.25% cholesterol from lyophilized eggs; and high-cholesterol plus flaxseed (G3), similar diet as G2 plus flaxseed. Biochemical (total cholesterol [TC], high-density lipoprotein [HDL-C], low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C], and triglycerides) and immunohistochemical (intercellular adhesion molecule 1 [ICAM-1] and tumor necrosis factor alpha [TNF- α]) analyses were performed in all groups. P values < 0.05 indicated statistical significance.

Results: At 12 weeks, serum TC levels increased significantly in G2 and G3 compared with G1. Serum LDL-C levels were higher in group G2, and the increase in group G3 was approximately six times lower than that in G2. HDL-C levels increased in all groups, with the highest increase observed in G2. Triglycerides levels in G3 decreased by ~70% and differed significantly in G1 and G3 ($p = 0.034$) and G2 and G3 ($p = 0.015$). ICAM-1 levels increased only in aortic segment 4 in G3. TNF- α levels in G3 were similar to those in the control group, while the levels in G2 were greater than twice as those in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions: The group fed with a functional diet (flaxseed) showed decreased development of atherosclerosis, reduced serum triglycerides levels, and lower TNF- α levels on immunohistochemistry. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):114-122)

Keywords: Rabbits; Flax / seeds; Atherosclerosis / prevention & control; Diet, Atherogenic; Cholesterol, Diet; Obesity, Sedentary Lifestyle.

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

Autor Correspondente: Maynara Leonardi Schuh Martins

Rua Prof. Sebastião Paraná 762. Vila Izabel. Curitiba. CEP 80320-070, Novo Mundo, Curitiba, Paraná, PR – Brasil.
E-mail: may.schuh@hotmail.com; fernando.ecoatividade@hotmail.com

Introdução

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica marcada por disfunção endotelial que afeta a camada íntima das artérias de médio e grande calibre.¹ Este processo ocorre lentamente ao longo de décadas e tem o potencial de evoluir para lesões mais avançadas que podem romper e desencadear a formação de trombo, potencialmente levando ao infarto agudo do miocárdio e morte.²

Vários fatores estão implicados na etiologia da aterosclerose, incluindo elevação persistente de lipoproteínas séricas aterogênicas (como a lipoproteína de baixa densidade [LDL-C]), que estão associadas com fatores de estilo de vida como hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e obesidade, além de deposição dessas lipoproteínas na túnica média.^{2,3}

Muitos produtos alimentares com propriedades funcionais/nutracêuticas têm sido estudados com o objetivo de impedir o desenvolvimento de placas ateroscleróticas e promover efeitos cardiovasculares positivos. Esses produtos contêm fibras alimentares, fitoesteróis, ácidos graxos ômega 3, antioxidantes e polifenóis,⁴ o que pode diminuir significativamente o efeito de fatores ateroscleróticos. Um destes produtos é a linhaça (*Linum usitatissimum* L.).

A composição nutricional da linhaça compreende gorduras (41%), fibras alimentares (28%), proteínas (21%), umidade (7,7%), cinzas (3,5%) e açúcares solúveis (1–2%)^{5,6} e seu conteúdo lipídico inclui 51–55% de ácido alfa-linoleico.⁷ Além disto, a linhaça é a fonte mais rica da lignana secoisolariciresinol-diglicosídeo (SDG), que tem propriedades antioxidantes e antiaterogênicas potentes.

Com base nestas considerações, o estudo das propriedades funcionais da linhaça torna-se essencial para a comunidade científica e a população em geral. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos potenciais da linhaça na aterogênese em coelhos submetidos a uma dieta rica em colesterol (contendo 0,25% de colesterol) com uso de ovos liofilizados. Para este fim, foi realizada análise do perfil lipídico e análise imunohistoquímica de marcadores inflamatórios em segmentos aórticos de coelhos.

Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da PUC-PR sob o protocolo de número 720/2012 e foi conduzido no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital Angelina

Caron (HAC), no Laboratório de Patologia Experimental da PUC-PR e no Biotério da PUC-PR.

Animais

Trinta coelhos New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) machos, brancos, com peso aproximado de 3 kg e idade média de 4 meses foram selecionados para o experimento. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no estudo de Prim et al.⁸ Os coelhos foram mantidos no biotério da PUC-PR em um macroambiente com ciclos luz/escuro de 12/12 horas, mudanças de ar fresco e temperatura controlada entre 19°C e 23°C. Os animais foram identificados individualmente e mantidos em gaiolas individuais limpas diariamente.

Período experimental e distribuição de grupos

O estudo foi realizado ao longo de 12 semanas (84 dias). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais e randomizados em três grupos de acordo com o tratamento dietético. O grupo controle (G1, n = 10) recebeu uma dieta padrão para coelhos (Nuvital® Nutrientes S.A., Colombo, PR, Brasil). O grupo randomizado para uma dieta rica em colesterol (G2, n = 10) recebeu uma dieta padrão para coelhos (Nuvital®) mais 0,25% de colesterol a partir de ovos liofilizados. O grupo randomizado para uma dieta rica em colesterol mais linhaça (G3, n = 9) recebeu uma dieta padrão para coelhos (Nuvital®), 0,25% de colesterol a partir de ovos liofilizados e 8 g de linhaça moída por kg de peso corporal.

Preparação da alimentação complementar

A dieta rica em colesterol oferecida aos grupos G2 e G3 durante todo o período experimental continha 0,25% de colesterol, que foi adicionado com o objetivo de induzir lesões ateroscleróticas na aorta. Para este efeito, 5 kg de ração padrão (Nuvital®), pesada e moída para cada grupo de animais foi adicionada a 1.800 g de ovo em pó diluído em 2.000 mL de água.

A concentração de linhaça foi de 8 g por kg de peso corporal. As sementes foram moídas em um processador de alimentos e armazenadas sob refrigeração antes de serem adicionadas aos alimentos.

A alimentação para os grupos G2 e G3 foi complementada com ovos liofilizados. Esta mistura foi processada com utilização de um triturador de carne industrial (Poli®, modelo PCP-22LR-N, boca #10, Siemens, Brusque, SC, Brasil). Para o grupo G3, a mistura foi

complementada com a linhaça moída. Após a mistura ter sido triturada, foi transformada em pelotas, que foram aquecidas em um forno elétrico por 10 minutos a uma temperatura de 180°C.

O preparado alimentar foi armazenado sob refrigeração até o uso.

Preparação dos animais e coleta da amostra

Os animais foram anestesiados e sangue foi coletado de acordo com o método descrito por Précoma et al.⁹ e Alessi et al.¹⁰ Xilazina (Coopazine®; Schering-Plough-Coopers, Cotia, SP, Brasil) a 5 mg/kg misturada com cetamina (Vetanarcol®, König, Mairinque, SP, Brasil) a 30 mg/kg foi administrada por via intramuscular na região da coxa dos coelhos. Análises bioquímicas realizadas nos dias 1 e 84 incluíram colesterol total (CT), LDL-C, lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicérides (TG), que foram avaliados com equipamento automatizado (ADVIA 1200, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Newark, EUA) e kits comerciais.

Análise histológica

A aorta torácica foi removida ao nível da bifurcação aortoiliaca após toracotomia e laparotomia mediana. Seções transversais com 2 a 3 mm de espessura foram cortadas a partir de diferentes segmentos aórticos. Cada segmento foi identificado, montado em um micrótomo (Leica® RM2145, Leica Microsystems Nussloch GmbH, Alemanha) para processamento durante a noite e desidratado com etanol em concentrações seriadas (70%, 80% e 90%). As amostras de tecido foram posteriormente diafanizadas por 12 horas em xilol contendo concentrações seriadas de parafina. Blocos de parafina foram obtidos através da incorporação das amostras em parafina quente com utilização de um inclusor (Leica® EG1160, Leica Microsystems Nussloch GmbH, Alemanha), de acordo com o procedimento padrão.

Os blocos de parafina foram cortados em seções de 5 μ m com utilização do micrótomo (Leica® RM 2145). Cada seção foi corada com hematoxilina e eosina (HE) e orceína (coloração para tecido elástico) de acordo com técnicas convencionais e montada em lâminas permanentes.

Blocos com quatro segmentos de aorta foram preparados por meio de seleção de um segmento proximal perto do arco aórtico (ponto 1), um segmento localizado na aorta torácica (ponto 2), um segmento

proximal na aorta abdominal (ponto 3) e um segmento distal da aorta abdominal (ponto 4). Estes segmentos foram selecionados de acordo com os achados histológicos na coloração com HE.

Análise imunohistoquímica

A técnica de arranjo em matriz de amostras teciduais (*tissue microarray*; TMA) foi utilizada para a análise imunohistoquímica. As amostras foram incubadas com anticorpos monoclonais contra a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) a uma diluição de 1:50 e misturadas com anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por 1 hora. Os anticorpos foram detectados por incubação das lâminas com o substrato 3,3-diaminobenzidina (DAB; DakoCytomation A/S, Glostrup, Dinamarca). Contracoloração foi realizada com hematoxilina de Mayer, seguida por desidratação da amostra com diferentes concentrações de etanol a 100% e desparafinizadas com xilol. As lâminas foram montadas com bálsamo do Canadá. O protocolo descrito acima foi padronizado em nosso departamento. Controles positivos e negativos foram utilizados para cada reação.

Os cortes histológicos foram digitalizados com um scanner (Axio Scan Z1, Zeiss, Jena, Alemanha) e as imagens foram analisadas com o programa Image-Pro Plus®, versão 4.5. O método de morfometria de cores foi aplicado, colorindo em rosa as áreas com imagens positivas de anticorpos e em marrom aquelas com imagens negativas. Os dados foram transferidos para uma planilha do Excel e submetidos à análise estatística.

Análise estatística

Os resultados estão expressos como média, mediana, valor mínimo e máximo e desvio padrão. A suposição de normalidade das variáveis foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que não satisfizeram a suposição de normalidade foram analisadas com o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Os valores de p abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados com o programa estatístico IBM SPSS, versão 20.0.

Resultados

Ocorreu um óbito no grupo G3 na semana experimental 12, resultando em um total de 29 coelhos na amostra final do estudo.

Perfil lipídico

Colesterol total

Os níveis séricos de CT foram significativamente mais altos nos grupos G2 e G3 em comparação com o G1. Este resultado demonstra que a dieta foi eficaz em aumentar os níveis de colesterol nos coelhos (Tabela 1).

LDL-colesterol e HDL-colesterol

Não houve diferenças significativas nos níveis de LDL-colesterol e HDL-colesterol entre os grupos (Tabelas 2 e 3). No entanto, os níveis séricos de LDL-colesterol na análise bioquímica foram mais altos no grupo G2 ao final do experimento. O aumento no LDL-colesterol no grupo G3 foi cerca de seis vezes inferior ao do G2. Os níveis de HDL-colesterol aumentaram nos grupos G1 (12,93 mg/dL), G2 (82,26 mg/dL) e G3 (12,03 mg/dL), com o maior aumento observado no G2.

Triglicérides

A dieta não aumentou os níveis de TG nos grupos do estudo. Além disso, os níveis de TG no G3 reduziram cerca de 70% (Tabela 4). Ao final do estudo, os resultados indicaram diferenças significativas nos níveis de TG entre G1 e G3 ($p = 0,034$) e entre G2 e G3 ($p = 0,015$).

Análise imunohistoquímica

A imunohistoquímica foi utilizada para investigar a presença da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e TNF- α nos quatro segmentos da aorta.

Os resultados indicaram que os níveis de ICAM-1 só aumentaram no segmento aórtico 4 no grupo G3, porém não houve diferença significativa em relação aos níveis medianos (Figura 1).

Um resultado semelhante foi encontrado para o TNF- α , ou seja, o nível desse marcador foi significativamente mais elevado no segmento aórtico 4 (Figura 2). Os níveis de TNF- α no grupo G3 foram semelhantes aos do grupo controle, enquanto que os níveis no grupo G2 foram maiores do que o dobro em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Discussão

A aterosclerose é uma doença cardiovascular importante e a compreensão do seu desenvolvimento é necessária para a sua prevenção e tratamento. Este conhecimento pode ser adquirido através de modelos experimentais. Neste contexto, vários estudos em animais têm demonstrado que uma dieta rica em gorduras conduz à obesidade, hipercolesterolemia e outras complicações como lesões endoteliais.¹¹ O protocolo experimental do presente estudo foi um modelo precoce de aterosclerose e envolveu a adição de 0,25% de colesterol a partir de ovos liofilizados à dieta de coelhos com o objetivo de causar lesões ateroscleróticas.¹² A utilização de coelhos como modelo experimental atende os objetivos do presente estudo porque esses animais desenvolvem lesões aórticas rapidamente.

Este estudo avaliou as alterações bioquímicas e imunoquímicas causadas por uma dieta rica em colesterol com e sem linhaça, considerada um alimento funcional.

Tabela 1 – Média, mediana, valor mínimo e máximo, desvio padrão e valores de p para o colesterol total nos três grupos

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Colesterol total (basal)	Controle (G1)	10	35,60	34,00	14,00	69,00	15,13	0,174
	Colesterol (G2)	10	24,60	24,50	12,00	43,00	9,51	
	Linhaça (G3)	9	28,33	24,00	15,00	54,00	13,51	
Colesterol total (final do estudo)	Controle (G1)	10	23,64	21,50	8,90	57,00	15,72	0,204
	Colesterol (G2)	10	62,09	24,54	12,90	336,00	100,23	
	Linhaça (G3)	8	36,21	34,20	16,40	72,00	17,32	
Diferença (final do estudo - linha de base)	Controle (G1)	10	-11,96	-13,50	-31,00	6,00	12,50	0,029
	Colesterol (G2)	10	37,49	2,55	-28,00	305,00	97,79	
	Linhaça (G3)	9	3,86	3,00	-19,00	18,00	10,83	

*Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Tabela 2 – Média, mediana, valor mínimo e máximo, desvio padrão e valores de p para o LDL-colesterol nos três grupos

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
LDL-colesterol (basal)	Controle (G1)	10	8,64	8,45	2,90	18,10	5,61	0,305
	Colesterol (G2)	10	7,83	6,30	1,20	27,10	7,60	
	Linhaça (G3)	9	11,92	7,40	4,50	27,30	7,94	
LDL-colesterol (final do estudo)	Controle (G1)	10	21,57	16,45	3,90	81,00	21,49	0,145
	Colesterol (G2)	10	90,09	32,00	7,50	348,00	123,47	
	Linhaça (G3)	8	26,95	22,00	2,40	93,00	29,82	
Diferença (final do estudo - linha de base)	Controle (G1)	10	12,93	11,65	-5,70	63,50	19,71	0,085
	Colesterol (G2)	10	82,26	21,95	4,90	341,80	124,45	
	Linhaça (G3)	9	12,03	0,50	-27,30	79,40	30,61	

* Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.**Tabela 3 – Média, mediana, valor mínimo e máximo, desvio padrão e valores de p para o HDL-colesterol nos três grupos**

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
HDL-colesterol (basal)	Controle (G1)	10	19,29	16,45	10,30	37,30	8,60	0,475
	Colesterol (G2)	10	17,15	17,70	9,80	25,40	5,78	
	Linhaça (G3)	9	15,79	13,40	7,70	33,50	8,35	
HDL-colesterol (final do estudo)	Controle (G1)	10	21,55	22,50	1,00	41,90	12,80	0,780
	Colesterol (G2)	10	48,76	25,65	4,30	290,70	85,99	
	Linhaça (G3)	8	28,16	26,25	4,20	60,00	17,71	
Diferença (final do estudo - linha de base)	Controle (G1)	10	2,26	-2,15	-13,30	14,90	10,39	0,570
	Colesterol (G2)	10	31,61	9,00	-15,30	278,70	87,50	
	Linhaça (G3)	9	9,24	8,00	-16,50	46,60	17,48	

* Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

O aumento no CT encontrado à análise bioquímica dos grupos G2 e G3 não era esperado no tratamento com linhaça. Um resultado semelhante foi obtido por Dupasquier et al.,¹³ que não observaram alterações de CT em animais que receberam uma dieta com 10% de linhaça. Este resultado inesperado pode ser explicado por vários fatores, incluindo a concentração de linhaça utilizada, a forma de administração da linhaça (sementes moídas), aquecimento do alimento para incorporação de componentes e a duração do consumo das sementes. Resultados anteriores indicaram que os ácidos alfa-linoleico

e linoleico são sensíveis à luz, aquecimento e oxigênio, e sofrem oxidação quando exposto a temperaturas entre 120°C e 270°C.¹⁴ Por conseguinte, o processo de produção de alimentos contendo linhaça no presente estudo podem ter provocado uma redução do nível destes ácidos, comprometendo sua função nutracêutica.

Os níveis de LDL-colesterol aumentaram nos grupos tratados com a dieta rica em colesterol; no entanto, os níveis permaneceram semelhantes entre esses grupos. Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo em seres humanos envolvendo o consumo de linhaça,

Tabela 4 – Média, mediana, valor mínimo e máximo, desvio padrão e valores de p para os triglicérides nos três grupos

Variável	Grupo	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p*
Triglicérides (basal)	Controle (G1)	10	65,30	50,00	36,00	206,00	50,87	0,308
	Colesterol (G2)	10	59,50	56,50	25,00	146,00	32,74	
	Linhaça (G3)	9	79,44	78,00	32,00	149,00	38,20	
Triglicérides - (final do estudo)	Controle (G1)	10	67,50	65,00	7,00	228,00	63,27	0,042
	Colesterol (G2)	10	64,60	44,50	20,00	204,00	53,31	
	Linhaça (G3)	8	22,50	14,00	11,00	53,00	15,26	
Diferença (final do estudo - linha de base)	Controle (G1)	10	2,20	13,50	-56,00	47,00	33,98	0,022
	Colesterol (G2)	10	5,10	-17,50	-98,00	148,00	66,92	
	Linhaça (G3)	9	-59,44	-63,00	-149,00	16,00	48,12	

* Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

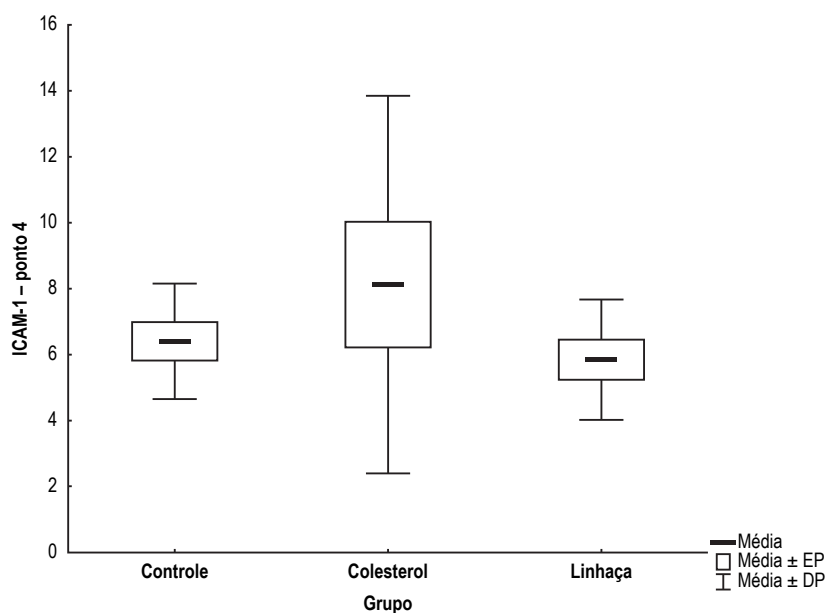
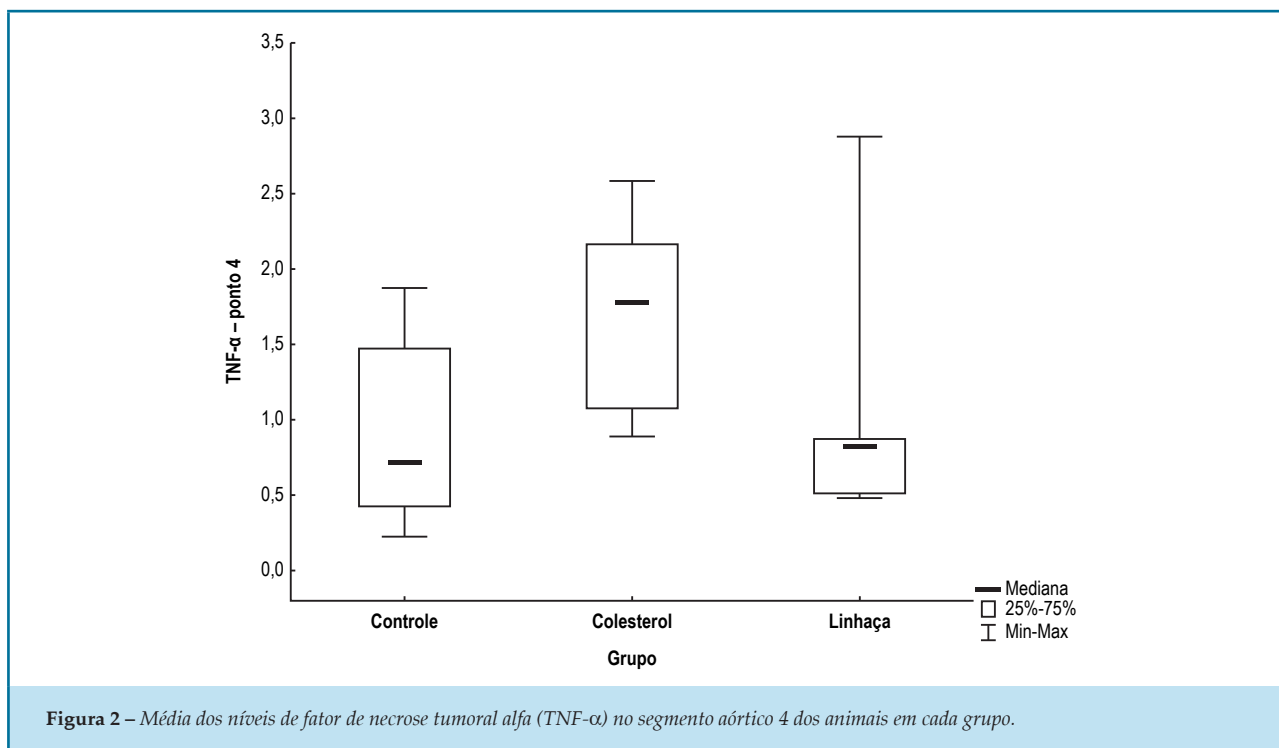


Figura 1 – Média dos níveis da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) no segmento aórtico 4 dos animais em cada grupo.

no qual os níveis de CT e LDL-colesterol permaneceram inalterados,¹⁵ embora o período experimental de 4 semanas pode não ter sido suficiente para causar esta redução. Zheng et al.¹⁶ realizaram um ensaio clínico randomizado em indivíduos com diagnóstico de hipercolesterolemia e utilizaram extrato de lignana de linhaça durante um período de 8 semanas. Os níveis de LDL-colesterol no grupo que recebeu 600 mg do extrato reduziram entre

as semanas 6 e 8. Os autores concluíram que o extrato de lignana diminuiu a concentração de colesterol de maneira dose-dependente. Um estudo investigou o efeito da ingestão de fitoesterol e indicou que os níveis de colesterol no sangue reduziram após 4 semanas.¹⁷ Além disso, os níveis de colesterol permaneceram inalterados entre as semanas 8 e 12,^{18,19} o que sugere que fatores sazonais podem ter afetado os resultados.



No presente estudo, o CT aumentou em todos os grupos testados. Estudos têm mostrado que lignanas presentes na linhaça reduzem o colesterol sérico. Este efeito está provavelmente relacionado às suas propriedades antioxidantes, fornecidas pela lignana secoisolariciresinol-diglicosídeo (SDG), enterolactona e enterodiol, que inibem a peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados *in vitro* e favorecem a diminuição dos níveis de colesterol.²⁰ Uma hipótese para explicar a discrepância entre os resultados do presente estudo e outros na literatura é a alta concentração de colesterol ingerida. Outra hipótese é a duração da dieta funcional (8 semanas), o que pode ter sido demasiadamente curta para induzir uma redução significativa do LDL-colesterol e CT.

No presente estudo não houve diferença nos níveis de HDL-colesterol observados entre os três grupos. Níveis mais elevados de HDL-colesterol aumentam a proteção contra a formação de placas ateroscleróticas no coração. Estudos demonstraram que o consumo de linhaça a 15% esteve fortemente associado à proteção contra inflamação, estrógenos e genotoxicidade.²¹

Os resultados que consideramos mais fascinantes foram os relacionados aos níveis de TG. Houve uma diminuição significativa (aproximadamente 70%) neste parâmetro bioquímico no grupo G3, o que demonstra que a administração de alimentos contendo linhaça (um

alimento funcional que contém principalmente ácidos graxos ômega 3, fibras e lignana) foi eficaz na redução dos níveis de TG. Este resultado está alinhado com os de estudos anteriores e sugere que a suplementação com ômega 3 através do consumo de linhaça ajuda a reduzir os níveis de TG, possivelmente através da redução de partículas de quilomícrons remanescentes e inibição da síntese e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) pelo fígado.²²

Cintra et al.,²³ testaram o efeito do consumo de uma dieta rica em gordura e baseada em linhaça em ratos Wistar e observaram uma redução nos níveis de CT e TG, maior excreção fecal de lipídios e menor deposição de colesterol no fígado. Esse resultado foi semelhante ao obtido por Bhathena et al.²³

A imunohistoquímica foi utilizada para investigar a presença de dois marcadores envolvidos com inflamação, uma molécula de adesão celular (ICAM-1) e uma citocina pró-inflamatória (TNF- α). Vários estudos têm utilizado o ICAM-1 como um marcador de inflamação. Em um estudo com 60 coelhos (10 em um grupo controle e 50 em um grupo com aterosclerose), os animais alimentados com uma dieta rica em gordura apresentaram níveis mais elevados de ICAM-1 na aorta comparados com os do grupo controle ($p < 0,01$), o que indica um papel para a ICAM-1 como preditora de doença cardiovascular.²⁵

A importância do presente estudo reside na análise do ICAM-1 em quatro segmentos da aorta. Os resultados indicaram um aumento nos níveis de ICAM-1 em todos os grupos de animais e todas as seções de tecido; no entanto, os resultados não foram estatisticamente significantes. Um resultado semelhante foi obtido em um estudo animal realizado por Prim et al.,⁸ em 2012 e em estudos em humanos, que também mostraram reduções não significativas nos níveis dos marcadores ICAM-1 e VCAM-1.²⁶

Devemos salientar que nenhuma atividade anti-inflamatória foi observada no grupo que recebeu a linhaça (G3), sugerindo que os resultados do efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega 3 são contraditórios. Além disso, os resultados da ICAM-1 sugerem que esta atividade é dependente da duração do consumo de ácidos graxos ômega 3.

Os resultados da análise do TNF- α indicaram uma diferença significativa entre os grupos. Os níveis de TNF- α estiveram mais elevados no grupo G1 do que no G3. Este resultado demonstrou um efeito da linhaça, mas não foi estatisticamente significativo. Além disso, os níveis de TNF- α aumentaram no G2, o que indica que este marcador está associado com estresse e inflamação. Um resultado semelhante foi observado em um estudo anterior,²⁷ no qual os níveis elevados de TNF- α estiveram associados com eventos coronarianos recorrentes após infarto do miocárdio.

Níveis do marcador inflamatório TNF- α reduziram significativamente no grupo G3 (grupo da linhaça), o que favorece a hipótese de que os componentes da linhaça possam reduzir a atividade anti-inflamatória e antiaterogênica. Um estudo anterior observou uma diminuição dos níveis de TNF- α após o consumo de ácidos graxos ômega 3 pela maioria dos pacientes.²⁸

Conclusão

Os resultados do presente estudo estão alinhados com a literatura e mostraram uma redução no desenvolvimento de aterosclerose no grupo alimentado com uma dieta funcional.

Os resultados obtidos no grupo da linhaça mostraram alterações significativas nos níveis séricos de TG e diminuição dos níveis de TNF- α na análise imunohistoquímica. Esses achados corroboram as observações de estudos anteriores que demonstraram a linhaça como tendo uma forte tendência para agir efetivamente na redução dos níveis de TNF- α , evitando assim lesão e desenvolvimento de placas ateroscleróticas na íntima das artérias coronárias.

No entanto, várias diferenças podem surgir quando alterações são feitas no experimento ou protocolo de estudo. Por isso, sugerimos que mais estudos sejam conduzidos comparando diretamente estas sementes funcionais.

Agradecimentos

Agradecimentos à Jasmine Alimentos Ltda. (Curitiba, PR, Brasil) pela doação da linhaça utilizada no estudo. Estamos também gratos aos estudantes de medicina (Pontifícia Universidade Católica do Paraná) Carlos Humberto Guilman Tanizawa, Bruno Carnevali, Alexandre da Silva Phaco Jr. e Eduardo Hubbe Buss pela ajuda na alimentação dos animais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins MLS, Lima ABR, Champoski AF, Précoma L, Précoma DB. Obtenção de dados: Martins MLS, Lima ABR, Tanizawa C. Análise e interpretação dos dados: Martins MLS, Champoski AF, Pereira PC, Martins F, Précoma DB. Análise estatística: Martins MLS, Campelo P. Obtenção de financiamento: Martins MLS, Lima ABR, Pereira PC. Redação do manuscrito: Martins MLS, Martins F. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins MLS, Lima ABR, Martins F, Campelo P, Souza LCG. Supervisão / como investigador principal: Précoma DB.

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 Maynara Leonardi Schuh Martins pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sob o número de protocolo 720-2012. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: 105935/abc20135010.
- Castro PS, Oliveira FL. Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(1):6-14. doi:10.2223/JPED.1852.
- Schoenhagen P, Tuzcu EM. Atherosclerosis imaging in progression/regression trials: surrogate marker or direct window into the atherosclerotic disease process? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):385-98. PMID: 19142366.
- Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr Rev.* 2004;62(1):18-27. PMID: 14995053.
- Kasote DM. Flaxseed phenolics as natural antioxidants. *Int Food Res J.* 2013;20(1):27-34.
- Prasad K. Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(5):369-77. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181af04e5.
- Padilha PC, Pinheiro RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(3):251-60.
- Prim CR, Baroncini LA, Précoma LB, Caron PH, Winter G, Poletti MO, et al. Effects of linseed consumption for a short period of time on lipid profile and atherosclerotic lesions in rabbits fed a hypercholesterolaemic diet. *Br J Nutr.* 2012;107(5):660-4. doi: 10.1017/S0007114511003539.
- Précoma DB, Noronha L, Moura AV, Yamada AS, Knopfholz J, Dusilek CL, et al. Vascular radiolesion as a deleterious effect of high-dose-rate intraarterial brachytherapy with samarium-153 in hypercholesterolemic rabbits. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):512-9. PMID: 17128322.
- Alessi A, França Neto OR, Brofman PR, Camila Prim C, Noronha L, Kuenzer RF, et al. Use of rosiglitazone before and after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits: assessment of neointimal formation. *Thromb J.* 2008;6:12. doi: 10.1186/1477-9560-6-12.
- Martins F, Campos SH, Pagan UL, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):479-86. doi: 10.5935/abc.20150095.
- Bocan TM, Mueller SB, Mazur MJ, Uhlendorf PD, Brown EQ, Kieft KA. The relationship between the degree of dietary-induced hypercholesterolemia in the rabbit and atherosclerotic lesion formation. *Atherosclerosis.* 1993;102(1):9-22. PMID: 8257456.
- Dupasquier CH, Weber AM, Ander BP, Rampersad PP, Steigerwald S, Wigle JT, et al. Effects of dietary flaxseed on vascular contractile function and atherosclerosis during prolonged hypercholesterolemia in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(6):H2987-96. doi: 10.1152/ajpheart.01179.2005.
- Marques AC, Hautrive TP, Moura GB, Callegaro MG, Hecktheuer LH. Effect of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) prepared by different methods on the biological response of rats. *Rev Nutr.* 2011;24(1):131-41.
- Stuglin C, Prasad K. Effect of flaxseed consumption on blood pressure, serum lipids, hemopoietic system and liver and kidney enzymes in healthy humans. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005;10(1):23-7. doi: 10.1177/107424840501000103.
- Zheng Y, Weisenborn DP, Tostenson K, Kangas N. Energy analysis in the screw pressing of whole and dehulled flaxseed. *Journal of Food Engineering.* 2005;66(2):193-202. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2004.03.005.
- Kris-Etherton PM, Dietschy J. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1590S-6S. PMID: 9129499.
- Nguyen TT, Dale LC, Von Bergmann K, Croghan IT. Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(12):1198-206. doi: 10.4065/74.12.1198.
- Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2000;86(1):46-52. PMID: 10867091.
- Prasad K. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis.* 2005;179(1):269-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.012.
- Dikshit MA, Gomes Filho E, Eilati S, McGee C, Small C, Gao T. Flaxseed reduces the pro-carcinogenic micro-environment in the ovaries of normal hens by altering the PG and oestrogen pathways in a dose dependent manner. *Br J Nutr.* 2015;113(9):1384-95. doi: 10.1017/S000711451500029X.
- Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21(9):781-92. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.12.004.
- Cintra DE, Costa AV, Penuzio Mdo C, Matta SL, Silva MT, Costa, NM. Lipid profile of rats fed high-fat diets based on flaxseed, peanut, trout or chicken skin. *Nutrition.* 2006;22(2):197-205. doi: 10.1016/j.nut.2005.09.003.
- Bhathena SJ, Ali AA, Haudenschild C, Latham P, Ranich T, Mohamed AI, et al. Dietary flaxseed meal is more protective than soy protein concentrate against hypertriglyceridemia and steatosis of the liver in an animal model of obesity. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):157-64. PMID: 12672712.
- Li M, Wang X, Yang L, Gao C, Ma Y. Psychological stress increases expression of aortic plaque intercellular adhesion molecule-1 and serum inflammatory cytokines in atherosclerotic rabbit model. *J Geriatr Cardiol.* 2008;5(4):235-42.
- Abe Y, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(5):723-31. PMID: 9598830.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2149-53. PMID: 10801754.
- Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerler W, Tierney A, Wang J, et al. Circulating interferon- α levels and hypertriglyceridaemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1991;90(2):154-62. PMID: 1996584.



ARTIGO ORIGINAL

Evolução da Mortalidade por Doenças do Aparelho Circulatório e do Produto Interno Bruto per Capita nos Municípios do Estado do Rio de Janeiro

Evolution of Mortality from Diseases of the Circulatory System and of Gross Domestic Product per Capita in the Rio de Janeiro State Municipalities

Gabriel Porto Soares,^{1,2} Carlos Henrique Klein,^{1,3} Nelson Albuquerque de Souza e Silva,¹ Glaucia Maria Moraes de Oliveira¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Universidade Severino Sombra,² Escola Nacional de Saúde Pública – Fiocruz,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: As doenças do aparelho circulatório são a primeira causa de morte no Brasil e no mundo, apresentando progressiva queda durante o século XX, precedida por elevação no Produto Interno Bruto.

Objetivo: Correlacionar taxas de mortalidade compensadas e ajustadas por doenças do aparelho circulatório nos Municípios do Estado do Rio de Janeiro (ERJ) entre 1979 e 2010, com o Produto Interno Bruto per capita (PIBpc) a partir de 1950.

Métodos: Populações e óbitos obtidos no DATASUS/MS. Calcularam-se taxas de mortalidade por Doenças Isquêmicas do Coração (DIC), Doenças Cerebrovasculares (DCBV), e Doenças do Aparelho Circulatório (DAC), e compensadas por causas mal definidas e ajustadas pelo método direto. Dados de PIBpc foram obtidos no Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas (IPEA). As taxas de mortalidade e o indicador socioeconômico foram correlacionados, pela estimação de coeficientes lineares de Pearson, para determinar a defasagem anual otimizada. Foram estimados os coeficientes de inclinação da regressão entre a dependente doença e a independente indicador socioeconômico.

Resultados: Nas últimas décadas houve redução da mortalidade por DAC em todos os municípios do ERJ, esta ocorreu principalmente por queda da mortalidade por DCBV. A queda da mortalidade por doenças do aparelho circulatório foi precedida por elevação do PIBpc, com forte correlação entre o indicador e as taxas de mortalidade.

Conclusão: A variação evolutiva do PIBpc demonstrou elevada correlação com a redução da mortalidade por DAC. Essas relações sinalizam a importância na melhoria das condições de vida da população para reduzir a mortalidade cardiovascular. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)123-132)

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral / complicações, Mortalidade, Fatores de Risco, Produto Interno Bruto.

Abstract

Background: Diseases of the circulatory system are the leading cause of death in Brazil and the world, falling progressively during the twentieth century, preceded by an increase in Gross Domestic Product.

Objective: To correlate balanced and adjusted mortality rates from circulatory system diseases in the municipalities of Rio de Janeiro state between 1979 and 2010 with the gross domestic product per capita (GDPpc) beginning in 1950.

Methods: Population and death data were obtained from the Department of Information and Computer Services at the National Health System/Brazilian Ministry of Health (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - Ministério da Saúde - DATASUS-MS). Mortality rates were calculated for Ischemic Heart Disease (IHD), Cerebrovascular Disease (CBVD), and Circulatory System Disease (CSD); adjusted by the direct method; and balanced for ill-defined causes. The GDPpc data were obtained from the Institute of Applied Economic Research (Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas - IPEA). Mortality rates were correlated with socioeconomic indicators using Pearson's linear correlation coefficient to determine the annual optimized lag time. Regression slope coefficients between the dependent disease and independent socioeconomic indicator were estimated.

Results: In recent decades, there has been a reduction in mortality from CSD in all Rio de Janeiro state municipalities, mainly due to a decline in mortality from CBVD. The decline in mortality from CSD was preceded by an increase in the GDPpc, and a strong correlation was observed between this index and mortality rates.

Conclusion: The evolution of the variation in GDPpc demonstrated a strong correlation with the reduction in CSD mortality. This relationship demonstrates the importance of improving the living conditions of the population to reduce cardiovascular mortality. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)123-132)

Keywords: Stroke / complications; Mortality; Risk Factors; Gross Domestic Product.

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

Correspondência: Gabriel Porto Soares •

Rua Abdo José Ferreira, 32. CEP: 27700-000, Tambasco, Vassouras, RJ – Brasil.

E-mail: gp.soares@yahoo.com.br, gpsoares@cardiol.br

Introdução

As condições de saúde das populações são influenciadas de forma complexa por determinantes sociais, como distribuição de renda, riqueza e educação, como se esses indicadores fossem fatores de risco interdependentes para a ocorrência de doenças.¹ Durante o século XX, observou-se em quase todo o mundo uma melhora nos indicadores socioeconômicos, assim como uma queda nas taxas de mortalidade geral, com consequente aumento da expectativa de vida das populações. Também ocorreu uma mudança no perfil epidemiológico, onde as doenças transmissíveis deixaram de ser as principais causas de óbito, e esse lugar foi ocupado pelas doenças não transmissíveis, com destaque para as doenças do aparelho circulatório (DAC) que são as principais causas mundiais de mortalidade, correspondendo a aproximadamente um terço de todos os óbitos. Mesmo sendo o grupo de maior número de óbitos, as mortes por DAC apresentam progressiva redução a partir de meados do século XX nos países desenvolvidos, e no Brasil essa queda é observada a partir da década de 1970.²⁻⁵

No ano de 2010, o Estado do Rio de Janeiro possuía 15.989.929 habitantes segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), nessa época dividido em 92 municípios, com uma densidade populacional de 365,23 habitantes/km². O Produto Interno Bruto (PIB) do estado corresponde a 11,3% do PIB nacional.⁶ Os municípios do estado apresentam estrutura socioeconômica bastante heterogênea. Há municípios como Porto Real, onde o PIB *per capita* (PIBpc) ultrapassa 200 mil reais e outros como Japeri onde é próximo a 5 mil reais, semelhante àquele de países como Congo, Samoa e Suazilândia, e muito inferior à média do Brasil, de 19 mil reais.⁶ O estado possui municípios com índice de pobreza superior a 36%, como São Francisco de Itabapoana e outros com índice inferior a 10%, como Niterói e Volta Redonda. O índice de pobreza pondera três variáveis: a curta duração da vida (o percentual da população que não atinge os 40 anos), falta de educação elementar (o percentual da população analfabeta), a falta de acesso aos recursos públicos e privados (porcentagem composta das pessoas com falta de acesso ao serviço de saúde, água potável e de crianças subnutridas).⁷

Existem estudos de avaliação da evolução da mortalidade por DAC e seus dois principais grupos, doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCBV) no Brasil,^{5,8-11} porém são escassos aqueles sobre suas correlações com indicadores socioeconômicos por unidades municipais.

Portanto, ao realizarmos um estudo com os municípios do Estado do Rio de Janeiro, que apresentam variada e heterogênea estrutura socioeconômica, seremos capazes de construir modelos de evolução das taxas de mortalidade por DAC e do PIBpc, estimando correlações entre essas variáveis com o objetivo de sugerir fatores envolvidos na redução nas taxas de mortalidade por DAC, DIC e DCBV.

Métodos

Foram coletados dados de PIBpc e de mortalidade nos municípios do Estado do Rio de Janeiro, que foram analisados de acordo com a estrutura geopolítica do ano de 1950, agrupando os municípios emancipados a partir dessa data com sua sede original. Essas agregações municipais implicaram na redução do número total de municípios existentes em 2010 no Estado do Rio de Janeiro, que era de 92, para 56 agregados para fins de análise neste estudo.

Os agregados municipais também foram analisados por regiões. Neste estudo, foi utilizada a divisão regional proposta pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro com uma modificação pelo desmembramento da região metropolitana, em Cinturão Metropolitano, que compreende todos os municípios da região, excetuados os municípios do Rio de Janeiro e de Niterói que, por sua vez, passaram a se constituir em duas regiões autônomas. As demais regiões, Médio-Paraíba, Serrana, Norte, Baixada Litorânea, Noroeste, Centro-Sul, e Baía da Ilha Grande, são as mesmas definidas pela Secretaria Estadual de Saúde¹² do Estado do Rio de Janeiro.

Os dados de PIB foram obtidos do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada¹³ para os anos 1949, 1959, 1970, 1975, 1980 e 1985 a 2010. Os dados populacionais são provenientes do IBGE⁶ para os anos de recenseamento geral (1950, 1960, 1970, 1980, 1991, 2000 e 2010) e de contagem (1996). Estimativas das populações para os anos intercensitários foram realizadas pelo método aritmético com os anos de censo ou contagem imediatamente anterior ou posterior. Essas estimativas foram feitas para as frações correspondentes às faixas etárias, com intervalos de dez anos, em cada um dos sexos. O PIBpc foi calculado pela divisão do PIB absoluto, em reais, e do município pela população no ano correspondente. O PIBpc foi, posteriormente, convertido em dólares (1 Dólar = 3,2 reais, câmbio de abril de 2015).

Para construção das taxas de mortalidade foram analisados os dados dos óbitos restritos aos adultos

com 20 anos ou mais, provenientes do DATASUS-MS.¹⁴ Esses dados foram discriminados nas frações de interesse principal do estudo: DAC, correspondentes àquelas registradas nos capítulos VII da CID-9¹⁵ ou IX da CID-10;¹⁶ DIC, correspondentes aos códigos 410-414 da CID-9 ou I20-I25 da CID-10; DCBV, correspondentes aos códigos 430-438 da CID-9 ou I60-I69 da CID-10. Também foram utilizados para análise os óbitos por Causas Mal Definidas (CMD), abrigados no capítulo XVI da CID-9 e XVIII da CID-10, e o total de óbitos por Todas as Causas (TC). A CID-9 vigorou até o ano de 1995 e a CID-10, a partir de 1996. Foram calculadas as taxas brutas e ajustadas de mortalidade, por sexo e idade, pelo método direto,¹⁷ por 100 mil habitantes. Como as taxas de mortalidade por CMD no Estado do Rio de Janeiro aumentaram de forma relevante a partir de 1990,⁸ optou-se pela realização de compensação, que consistiu em alocar para os óbitos por DAC, DIC e DCBV sua parte dos óbitos por CMD, correspondente às suas frações observadas entre os óbitos definidos, isto é, excluídos os mal definidos. Após a compensação dos óbitos por DAC, DIC e DCBV pelos de CMD, foram estimadas taxas de mortalidade ajustadas por sexo e idade. A população padrão para os ajustamentos foi a do Estado do Rio de Janeiro registrada em 2000 pelo recenseamento, estratificada em sete grupos etários (20 a 29 anos; 30 a 39 anos; 40 a 49 anos; 50 a 59 anos; 60 a 69 anos; 70 a 79 anos; e 80 anos ou mais) em cada um dos sexos. Essas taxas foram denominadas compensadas e ajustadas.

As taxas de mortalidade e o PIBpc foram correlacionados, pela estimação de coeficientes de correlação de Pearson,¹⁸ em todas as combinações de séries temporais permitidas para determinar a defasagem anual otimizada, de acordo com a disponibilidade dos dados socioeconômicos, que poderia ser de no máximo 29 anos. A defasagem anual considerada ótima foi aquela em que se obteve o maior valor do coeficiente linear de Pearson, em todas as séries combinadas. Também foram estimados os coeficientes de inclinação da regressão entre a variável dependente mortalidade (DAC, DIC, DCBV) e a variável independente (PIBpc), multiplicado por 100 dólares, nas séries com defasagem ótima, segundo o coeficiente de correlação linear.

Os procedimentos quantitativos foram realizados com os programas Excel-Microsoft¹⁹ e STATA.²⁰

Resultados

As defasagens temporais ótimas (Tabela 1) do PIBpc com o grupo das DAC e com o subgrupo DCBV foram

bem próximas, com médias respectivas de 20,4 e 20,3 anos no Estado do Rio de Janeiro, já com o subgrupo DIC foi um pouco menor, com média de 18,1 anos. Com relação às regiões, as maiores defasagens temporais foram do PIBpc com DAC na Centro-Sul Fluminense (média de 24,3 anos) e as menores, com DIC na Norte (média de 11,5 anos). A maior defasagem temporal do PIBpc nos municípios, que foi de 29 anos, limite máximo permitido pelos dados disponíveis, ocorreu com a DAC em São Pedro da Aldeia, Paraíba do Sul, Vassouras, Nilópolis, São João de Meriti e Niterói; com a DCBV em Cabo Frio, Nilópolis, São João de Meriti e Niterói; e com a DIC em Vassouras, Nilópolis e Niterói. Alguns municípios não apresentaram defasagem temporal entre a variável 'taxa de mortalidade' e o PIBpc, o que ocorreu com a DAC em Porciúncula, com a DCBV em Silva Jardim, Miracema e Porciúncula, e com a DIC em Saquarema e Sapucaia.

Os coeficientes de correlação (Tabela 1) do PIBpc com DAC e DCBV foram mais próximos ao valor extremo (-1,0), com média de -0,84 e -0,83, respectivamente, já os coeficientes de correlação do PIBpc com DIC foram mais próximos da ausência de correlação (0), com média de -0,62. O mais extremo desses coeficientes ocorreu com DAC em Niterói (-0,99). Somente nos municípios São Pedro da Aldeia e Cambuci, ocorreram coeficientes de correlação positivo do PIBpc com DIC, +0,49 e +0,20, respectivamente, porém mais próximos do nível de ausência de correlação.

A evolução do PIBpc nos municípios do Estado do Rio de Janeiro ao longo das últimas seis décadas apresentou elevação do PIBpc com distribuição heterogênea dos valores médios do PIBpc entre as regiões e os municípios (Figura 1). Os maiores PIBpc no decorrer dos anos foram encontrados na capital do Estado do Rio de Janeiro, em Niterói, em alguns municípios mais industrializados do interior, como Resende e Barra Mansa, e, principalmente na última década, nos municípios litorâneos da região Norte e Baixada Litorânea, que concentram a indústria petrolífera.

As variações dos óbitos a cada 100 dólares de incremento no PIBpc (Figura 2) foram mais elevadas com os óbitos por DAC, até porque esse grupo de causas inclui os dois subgrupos, DCBV e DIC, mostrando importante redução dos óbitos relacionada à elevação do PIB. Essas reduções das taxas de mortalidade relacionadas à elevação do PIBpc foram marcadamente heterogêneas: há municípios onde 100 dólares de incremento no PIBpc correlacionam-se com redução de mais de 60 óbitos por DAC, como ocorreu em Cordeiro, município da região Serrana. Porém, em apenas

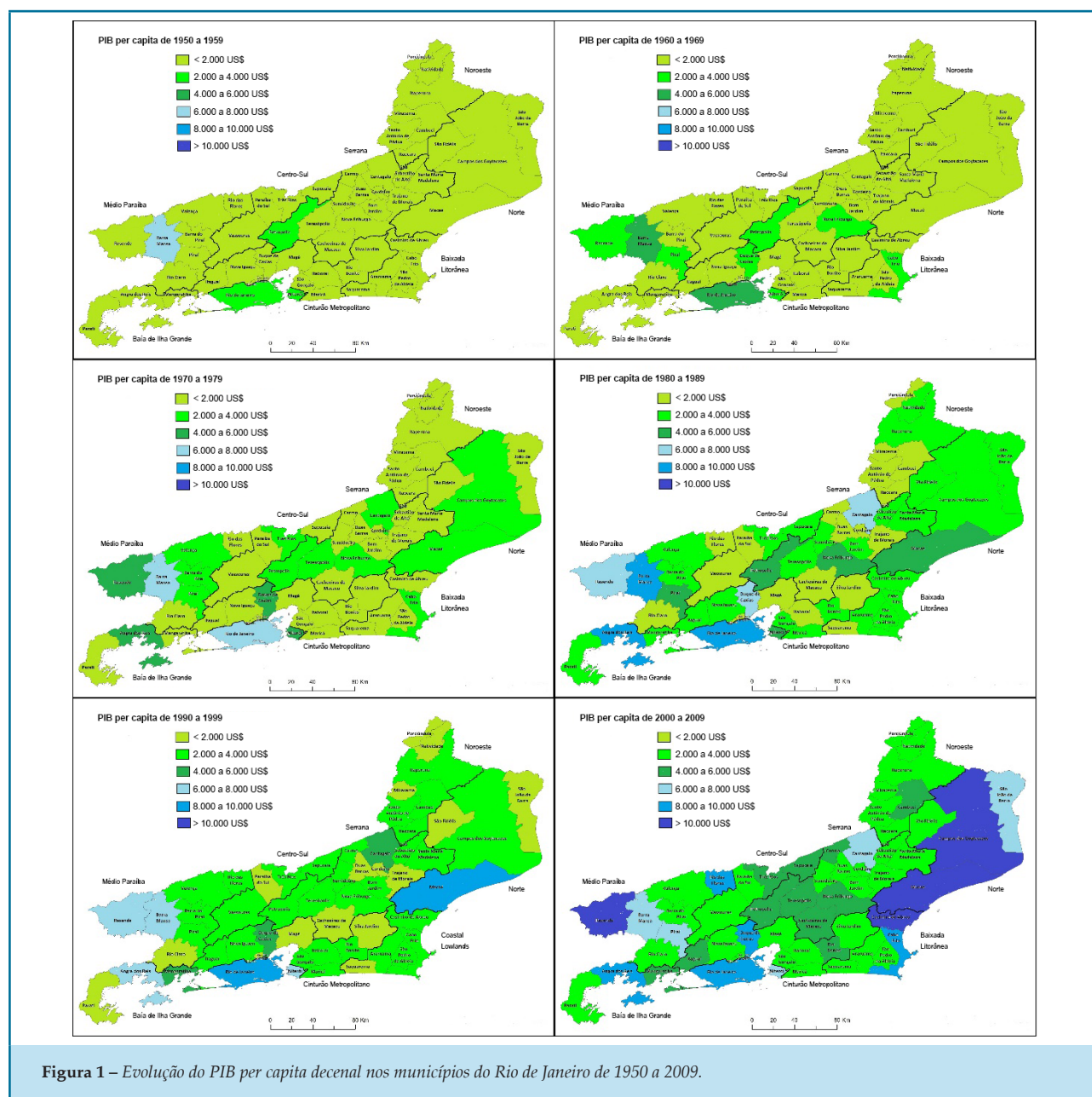
Tabela 1 – Defasagem temporal ótima e coeficientes de correlação de Pearson entre mortalidade por 100 mil habitantes por DAC, DCBV, DIC e PIB per capita nos agregados municipais do Estado do Rio de Janeiro de 1979 a 2010

	DAC Def	DAC Correl	DCBV Def	DCBV Correl	DIC Def	DIC Correl
Baía da Ilha Grande (BIG)						
Angra	21	-0,90	21	-0,86	23	-0,78
Mangaratiba	21	-0,73	17	-0,68	23	-0,40
Parati	22	-0,77	22	-0,72	21	-0,47
Médias	21,3	-0,80	20,0	-0,75	22,3	-0,55
Baixada Litorânea (BLT)						
Araruama	22	-0,90	22	-0,89	19	-0,31
Cabo Frio	21	-0,85	29	-0,82	20	-0,75
Casimiro	14	-0,83	17	-0,80	14	-0,65
São Pedro da Aldeia	29	-0,76	21	-0,81	12	0,49
Saquarema	24	-0,79	20	-0,68	0	-0,38
Médias	22,0	-0,83	21,8	-0,80	13,0	-0,32
Centro Sul (CSL)						
Paraíba do Sul	29	-0,91	25	-0,86	3	-0,69
Sapucaia	16	-0,79	17	-0,81	0	-0,40
Três Rios	23	-0,90	24	-0,85	20	-0,80
Vassouras	29	-0,99	28	-0,97	29	-0,89
Médias	24,3	-0,89	23,5	-0,87	13,0	-0,69
Cinturão Metropolitano (CMT)						
Duque de Caxias	26	-0,96	26	-0,93	20	-0,89
Itaboraí	6	-0,90	6	-0,85	15	-0,88
Itaguaí	21	-0,93	21	-0,84	20	-0,85
Magé	26	-0,76	26	-0,80	26	-0,58
Maricá	18	-0,93	20	-0,78	18	-0,78
Nilópolis	29	-0,95	29	-0,90	29	-0,90
Nova Iguaçu	26	-0,97	26	-0,96	27	-0,86
Rio Bonito	24	-0,92	25	-0,87	23	-0,69
São Gonçalo	23	-0,98	26	-0,98	20	-0,97
São João de Meriti	29	-0,95	29	-0,91	28	-0,84
Silva Jardim	1	-0,64	0	-0,60	5	-0,32
Médias	20,8	-0,90	21,3	-0,86	21,0	-0,78
Médio Paraíba (MPB)						
Barra do Piraí	23	-0,92	23	-0,93	26	-0,90
Barra Mansa	17	-0,84	17	-0,85	16	-0,83
Pirai	25	-0,72	26	-0,67	26	-0,64
Resende	23	-0,95	23	-0,95	25	-0,87
Rio Claro	26	-0,74	24	-0,73	6	-0,40

Continuação

Rio das Flores	17	-0,70	19	-0,65	16	-0,36
Valença	22	-0,93	21	-0,88	28	-0,87
Médias	21,9	-0,83	21,9	-0,81	20,4	-0,69
Niterói (NIT)						
Niterói	29	-0,99	29	-0,97	29	-0,98
Noroeste (NOE)						
Cambuci	13	-0,82	19	-0,84	18	0,20
Itaocara	21	-0,88	22	-0,91	22	-0,67
Itaperuna	24	-0,89	25	-0,89	24	-0,69
Miracema	3	-0,81	0	-0,79	14	-0,50
Natividade	20	-0,79	22	-0,88	17	-0,72
Porciúncula	0	-0,78	0	-0,66	6	-0,54
Santo Ant de Padua	24	-0,90	25	-0,90	20	-0,92
Médias	15,0	-0,84	16,1	-0,84	17,3	-0,55
Norte (NOR)						
Campos	21	-0,89	22	-0,92	28	-0,78
Macaé	5	-0,93	9	-0,93	3	-0,88
São João da Barra	19	-0,76	21	-0,80	12	-0,33
São Fidelis	19	-0,83	20	-0,80	3	-0,40
Médias	16,0	-0,85	18,0	-0,86	11,5	-0,60
Rio de Janeiro (MRJ)						
Rio de Janeiro	25	-0,98	25	-0,97	25	-0,95
Serrana (SER)						
Bom Jardim	17	-0,85	22	-0,90	13	-0,80
Cachoeiras	29	-0,79	29	-0,71	7	-0,25
Cantagalo	21	-0,65	18	-0,67	22	-0,33
Carmo	18	-0,93	19	-0,93	19	-0,54
Cordeiro	28	-0,72	29	-0,79	27	-0,52
Duas Barras	15	-0,67	20	-0,60	13	-0,49
Nova Friburgo	18	-0,92	22	-0,91	17	-0,90
Petrópolis	24	-0,90	22	-0,88	29	-0,91
Santa Maria Madalena	19	-0,72	12	-0,77	25	-0,20
São Sebastião do Alto	17	-0,74	23	-0,88	19	-0,54
Sumidouro	23	-0,70	3	-0,67	17	-0,53
Teresópolis	22	-0,95	23	-0,97	19	-0,86
Trajano de Moraes	13	-0,74	6	-0,70	9	-0,38
Médias	20,3	-0,79	19,1	-0,80	18,2	-0,56
Médias do Estado do RJ	20,4	-0,84	20,3	-0,83	18,1	-0,62

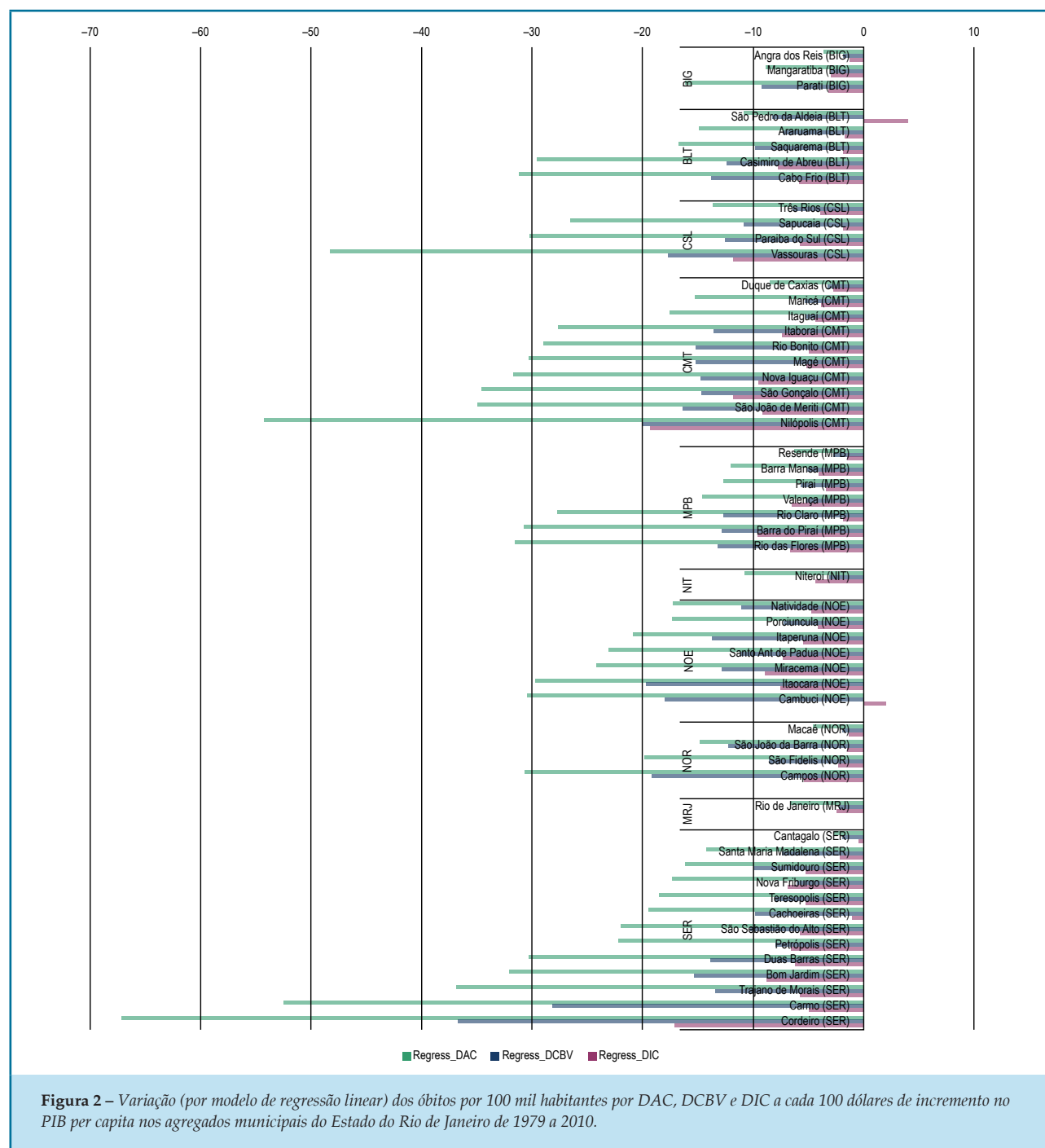
DAC: Doenças do Aparelho Circulatório; DCBV: Doenças Cerebrovasculares; DIC: Doenças Isquêmicas do Coração; Def: Defasagem anual ótima; Correl: Coeficiente de correlação.



dois municípios, de pequeno porte, com menos de 40 mil habitantes de 20 anos ou mais em 2010, São Pedro da Aldeia e Cambuci, a elevação do PIBpc correlacionou-se com discreto incremento nos óbitos por DIC. Outro achado foi o de que em quatro municípios (Valença, Niterói, Rio de Janeiro e Nova Friburgo) o incremento de 100 dólares no PIBpc correlacionou-se com maior redução nos óbitos por DIC do que por DCBV, padrão oposto ao dos demais municípios, nos quais o incremento no PIBpc correlacionou-se com maior redução dos óbitos por DCBV.

Discussão

Reduções nas taxas de mortalidade por DAC foram demonstradas nos municípios do Estado do Rio de Janeiro nas últimas três décadas.²¹ Elevações no PIBpc também foram observadas em todos os municípios estudados (Figura 1) a partir de 1950. Refletem uma melhora em indicadores socioeconômicos que ocorreu em todo o Brasil, onde foram demonstrados elevação da renda, queda da taxa de mortalidade, aumento da expectativa de vida, queda da fecundidade, redução



da mortalidade infantil, aumento da escolaridade com consequente redução do analfabetismo, porém a melhora em indicadores, no Brasil, também está associada à grande concentração de renda.²²⁻²⁴

Nosso objetivo é demonstrar que há correlação entre a redução nas taxas de mortalidade por DAC e seus principais grupos, DIC e DCBV, a partir de 1980 com a melhora nos indicadores socioeconômicos a partir da

segunda metade do século XX. Apesar do PIBpc ser um bom indicador socioeconômico por transmitir uma noção global das condições socioeconômicas de determinado local, não é o melhor daqueles indicadores; porém, como está disponível e organizado por unidades municipais, recorreremos à sua correlação com as taxas de mortalidade considerando variadas defasagens temporais entre os índices já que há dados de PIB por unidades municipais no Estado do Rio de Janeiro a partir de 1920.¹³

No período em que o PIBpc foi analisado, de 1950 a 2010, houve sua elevação em todos os municípios, porém de forma heterogênea. Os maiores valores de PIBpc foram encontrados nos municípios do Rio de Janeiro e de Niterói, o primeiro, atual capital do estado, capital do Brasil de 1763 a 1960²⁵ e do extinto Estado da Guanabara até 1975, e o segundo foi a capital do Estado do Rio de Janeiro até 1975.²⁶ Outros municípios apresentaram PIBpc elevados, municípios que estão diretamente relacionados a determinadas atividades industriais, como Barra Mansa ligada à indústria siderúrgica (Volta Redonda, sede da Companhia Siderúrgica Nacional, está agregado a Barra Mansa por só ter se emancipado em 1955²⁷), Angra dos Reis ligada à indústria naval, Resende ligada à indústria automobilística, além dos municípios relacionados com a indústria petrolífera como Duque de Caxias, Macaé, Campos dos Goytacazes, Casimiro de Abreu, Cabo Frio e São João da Barra.²⁸ Porém, a grande elevação do PIBpc desses municípios ocorreu apenas nos últimos anos do estudo, provavelmente ainda não se correlacionando com a redução dos óbitos por DAC, essa influência possivelmente ocorrerá em anos futuros.

Demonstramos que o coeficiente de correlação médio da elevação do PIBpc a partir de 1950 com a mortalidade por DAC, em adultos, a partir de 1979, com defasagem de pouco mais de 20 anos, de todos os municípios do Estado do Rio de Janeiro foi negativo e elevado (-0,84). Por ser negativo revela que a relação foi inversa, isso é, quanto maior o PIBpc menor a mortalidade por DAC. Isso é uma evidência de que a melhoria nos indicadores socioeconômicos precedeu a redução dos óbitos cardiovasculares. O comportamento da DCBV é semelhante ao da DAC, tanto em relação ao índice de correlação com o PIBpc como com a defasagem temporal. Nas correlações com DIC, os índices de correlação não foram tão próximos ao valor máximo negativo, apesar de também terem sido expressivos, assim como a defasagem temporal ótima também foi pouco menor, na ordem de 18 anos. Esses achados diferenciais da DIC em relação à DAC e DCBV podem se dever ao fato de que as taxas de mortalidade por DIC foram as menores em quase todos os municípios ao longo de todo o período de estudo.²¹ Isto deve ter ocasionado maiores flutuações nas taxas de DIC do que nas demais, o que se percebe ainda melhor quando se observa que é justamente nos municípios de menor tamanho de população que ocorreram os menores índices de correlação e maiores variações da defasagem temporal ótima.

O aumento do PIBpc provavelmente influenciou na redução das mortes por DAC. Esse impacto foi bastante variado nos diversos municípios do Estado do Rio de Janeiro, nas regiões e mesmo nos municípios da mesma região. Há municípios como Carmo e Cordeiro na região Serrana, e Nilópolis no Cinturão Metropolitano, onde o incremento de 100 dólares no PIBpc esteve relacionado à redução de mais de 50 mortes anuais por DAC. Já em outros, como Angra dos Reis na Baía da Ilha Grande, Macaé na região Norte e Cantagalo na região Serrana, o mesmo incremento do PIBpc relacionou-se com a redução de menos de 10 óbitos anuais por DAC. O fenômeno, em dois desses municípios, pode ser explicado pelo fato de Macaé e Angra dos Reis terem apresentado grande elevação do PIBpc no período analisado, pois mesmo apresentando redução dos óbitos por DAC semelhante aos outros municípios, a grande elevação do PIBpc nesses municípios fez com que a variação dos óbitos em relação ao crescimento do PIBpc fosse menor. As DCBV comparadas às DIC destacam-se como grupo de causa onde houve maior redução do número de óbitos anuais, ainda que deva ser considerado o fato de que as DCBV apresentavam maiores taxas de mortalidade nos anos iniciais do estudo. O que também se pode inferir é que os custos para prevenção e redução da mortalidade por DCBV são menores do que aqueles estimados para as DIC, já que a redução da incidência do acidente vascular cerebral, a principal causa de morte por DCBV, está intimamente relacionada à melhora na atenção básica de saúde e ao controle da hipertensão arterial, condições que são abrangidas com a melhora econômica global refletida no aumento do PIB.²⁹⁻³¹ Este estudo corrobora com maiores e importantes detalhes a clara relação inversa entre as taxas de mortalidade cardiovascular e o PIBpc, descendo a análise ao nível dos municípios do Estado do Rio de Janeiro. Essa relação inversa dessas variáveis foi aventada em estudo³² anterior que relacionou o PIBpc do Brasil entre 1947 e 2004 com a mortalidade por DIC no Estado do Rio de Janeiro entre 1980 e 2002, mostrando também a defasagem temporal entre essas variáveis. A utilização do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) também demonstrou no município do Rio de Janeiro relação inversa com as taxas de mortalidade por DCBV nas regiões administrativas do município, sendo que a cada redução de 0,05 no IDH ocorreu um aumento de 65% no número de óbitos por DCBV.³³

Uma das possíveis limitações do presente estudo são as variações de qualidade no preenchimento das

declarações de óbito (DO) ao longo do tempo e no espaço de estudo, os municípios. Entretanto, as DO são as melhores fontes de dados de mortalidade disponíveis. Uma limitação mais séria foi a dificuldade de aquisição de dados econômicos para os anos anteriores a 1980, pois algumas vezes eram de periodicidade decenal e somente para os anos do censo do IBGE, o que nos obrigou à realização de interpolação para os anos indisponíveis. A compensação das quantidades de óbitos por DAC, DCBV e DIC considerando óbitos por CMD pode ter causado imprecisão nas taxas de mortalidade estimadas. Outra limitação é a análise com defasagem temporal máxima possível de 29 anos, já que em alguns municípios a defasagem ótima coincidiu com esse valor, sendo, portanto, possível que nesses o verdadeiro seja maior, porém isso só aconteceu em 5 municípios de um total de 56.

Conclusão

De 1979 a 2010, houve importante redução da mortalidade por DAC nos municípios do Estado do Rio de Janeiro, especialmente das DCBV. A queda da mortalidade por DAC foi precedida por períodos de elevação no PIBpc, a variação evolutiva desse indicador demonstrou importante correlação com a redução da mortalidade. Não é possível identificar um padrão regional para essas correlações que sinalizam a importância na melhoria das condições de vida da população para se reduzir a mortalidade cardiovascular.

Referências

1. Moonesinghe R, Bouye K, Penman-Aguilar A. Difference in health inequity between two population groups due to a social determinant in health. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(12):13074-83. doi: 10.3390/ijerph111213074.
2. World Health Organization. (WHO). Media Centre. The top 10 causes of death. [Access in 2015 May 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre>.
3. Prata PR. The epidemiologic transition in Brazil. *Cad Saúde Publica*. 1992;8(2):168-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1992000200008>.
4. Yunes J, Ronchezel VS. Trends in general, infant and proportional mortality in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 1974;8:3-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101974000500002>.
5. Lolio CA, Lotufo PA. Mortality trends due to myocardial ischemia in capital cities of the metropolitan areas of Brazil, 1979-89. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64(3):213-6. PMID: 7487506.
6. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). [Acesso em 2015 fev 10]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
7. Santos VC, Lemos JJ. Mapeamento da pobreza no Estado do Rio de Janeiro: um estudo através de análise multivariada. In: 52 Congresso Brasileiro de Economia e Sociologia Rural (SOBER). Cuiabá; 2004. Anais.
8. Soares GP, Brum JD, Oliveira GM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças isquêmicas do coração, cerebrovasculares e causas mal definidas nas regiões do Estado do Rio de Janeiro, 1980-2007. *Rev SOCERJ*. 2009;22(3):142-50.
9. Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000061>.
10. Soares GP, Brum JD, Oliveira GM, Klein CH, Souza e Silva NA. [All-cause and cardiovascular diseases mortality in three Brazilian states, 1980 to 2006]. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(4):258-66.
11. Godoy MF, Lucena JM, Miquelin AR, Paiva FF, Oliveira DL, Augustin Jr JL, et al. Cardiovascular mortality and its relation to socioeconomic levels among inhabitants of São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):176-82. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000200011>.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Obtenção de dados: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Análise e interpretação dos dados: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Análise estatística: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Redação do manuscrito: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soares GP, Klein CR, Souza e Silva NA, Oliveira GMM.

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 Gabriel Porto Soares pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

12. Rio de Janeiro (Estado). Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Deliberação CIB nº 1452 de 09 de novembro de 2011. Aprova a configuração das regiões de saúde do Estado do Rio de Janeiro. Diário Oficial; 22 de novembro; 2011.
13. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). IPEADATA. [Acesso em 2014 jan 30]. Disponível em: <http://www.ipeadata.gov.br>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. [Acesso em 2014 fev 15]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
15. Organização Mundial de Saúde. (OMS). Manual da classificação internacional de doenças, lesões e causas de óbitos. 9ª. rev. São Paulo; 1978.
16. Organização Mundial de Saúde. (OMS). Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: classificação internacional de doenças. 10ª. rev. São Paulo: EDUSP; 1995.
17. Vermelho LL, Costa AJL, Kale PL. Indicadores de saúde. In: Medronho RA. Epidemiologia. São Paulo: Editora Atheneu; 2008.
18. Pagano M, Gauvreau K. Princípios de bioestatística. São Paulo: Pioneira Thompson Learning; 2004.
19. Microsoft Excel. Microsoft Corporation. Versão 2007. Redmond (Washington); 2007.
20. Statistics/Data Analysis. STATA Corporation: STATA, Version 12.1. University of Texas (USA); 2011.
21. Soares GP, Klein CH, Silva NA, Oliveira GM. Evolution of cardiovascular diseases mortality in the counties of the state of Rio de Janeiro from 1979 to 2010. Arq Bras Cardiol. 2015;104(5):356-65. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150019>.
22. Luna FV, Klein HS. Desigualdade e indicadores sociais no Brasil. In: Schwartzman LF, Schwartzman IF, Schwartzman FF, Schwartzman ML (orgs.). O sociólogo e as políticas públicas. Rio de Janeiro: Editora FGV; 2009. p. 97-116. ISBN 978-85-225-0736-8.
23. Becker FR. Demografia e educação no Brasil: as desigualdades regionais. In: 15 Encontro Nacional de Estudos populacionais, ABEP. Caxambu (MG); 18-22 set; 2006.
24. Brito F. Transição demográfica e desigualdades sociais no Brasil. R bras Est Pop, São Paulo; 2008;25(1):5-26.
25. Brasil. Lei número 2.874, de 19 de setembro de 1956. Dispõe sobre a mudança da Capital Federal e dá outras providências. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Diário Oficial da União de 20 de setembro de 1956.
26. Brasil. Lei Complementar número 20, de 1º de julho de 1974. Dispõe sobre a criação de Estados e Territórios. Presidência da República. Diário Oficial da União, de 1 de julho de 1974.
27. Rio de Janeiro (Estado). Lei Estadual n.º 2185. Dispõe sobre o desmembramento de Barra Mansa. Diário Oficial do Estado. Rio de Janeiro, 17 de julho de 1954.
28. Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro (FIRJAN). Retratos regionais: perfil econômico regional – 6ª ed. Rio de Janeiro; 2015.
29. Rashid P, Leonard-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003;34(11):2741-8. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15.
30. Wilkinson RG, Marmot MG. Social determinants of health: the solid facts. 2ª ed. Copenhagen (Denmark): WHO; 2003. ISBN: 9289013710.
31. Wilkinson RG, Pickett K. O nível: por que uma sociedade mais igualitária é melhor para todos. Rio de Janeiro; Editora Civilização Brasileira; 2015. ISBN: 978.85.200-0922-2.
32. Tura, BR, Souza e Silva, NA, Pereira, BB: Associação entre renda *per capita* e mortalidade por doença cardiovascular. Rev SOCERJ. 2006;19(3):215-8.
33. Fonseca RH. Análise espacial da mortalidade por doença cerebrovascular no município do Rio de Janeiro, 2002 a 2007: correlação com dados demográficos e socioeconômicos. [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2013.



ARTIGO ORIGINAL

Preditores da Doença Arterial Coronariana Obstrutiva em Edema Agudo de Pulmão de Origem não Definida

Predictors of Coronary Artery Obstructive Disease in Acute Pulmonary Edema of Unclear Origin

Maria das Neves Dantas da Silveira Barros,^{1,2,3} Vander Weyden Batista de Sousa,² Isabelle Adjanine Borges de Lima,² Cecília Raquel Bezerra Marinho Nóbrega,² Isabelle Conceição Albuquerque Machado Moreira,² Suzana Marine Martins Dourado,² Bruna Maria Simões Andrade,² Virginia da Silva Batista,² Maria Cleide Freire Clementino da Silva,² Luís Cláudio Correia¹

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP,¹ Salvador, BA; Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco - Procape/UPE,² Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/ Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior CAPES/PDSE,³ – Brasil

Resumo

Fundamento: O Edema Agudo de Pulmão cardiogênico é considerado uma das maiores emergências médicas, é a manifestação extrema da insuficiência cardíaca aguda. A principal etiologia da insuficiência cardíaca é a cardiopatia isquêmica. Até o momento, a definição da etiologia isquêmica no edema agudo de pulmão foi baseada em critérios como: história clínica de doença cardíaca isquêmica, exames não invasivos e, em outros pacientes, na cinecoronariografia. Desta forma classificada, a doença isquêmica do coração demonstrou ser sua principal etiologia. A alta prevalência entre estas duas doenças foi avaliada, mas não pelo critério angiográfico exclusivo, o padrão-ouro desta patologia, a razão deste estudo.

Objetivo: Avaliar os preditores da doença arterial coronária obstrutiva nos portadores de Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida.

Método: Pacientes admitidos em um pronto-socorro de referência no tratamento das doenças cardiovasculares foram recrutados a realizar a coronariografia se a etiologia do edema agudo de pulmão não era devidamente esclarecida. A doença coronária obstrutiva foi considerada se ao menos um vaso epicárdico tivesse oclusão = 70%.

Resultados: A doença coronária obstrutiva foi classificada pela cinecoronariografia em 149 pacientes consecutivamente avaliados, a obstrução da artéria coronária foi a variável desfecho do modelo preditor. Dentre as variáveis relacionadas a doença coronária, as variáveis preditoras foram a história de doença da artéria coronária ($p < 0,001$) e o déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma ($p < 0,02$).

Conclusão: O antecedente de doença coronariana e o déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma foram capazes de discriminar pacientes com edema agudo de pulmão associado a doença coronária obstrutiva. Valores da troponina classificados por dois cardiologistas como secundário a um infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST a e a dor torácica antecedendo o quadro não foram capazes de discriminar doentes com ou sem obstrução coronária, logo, o diagnóstico de doença coronária obstrutiva não deve ser perseguido baseado no valor da troponina e ou dor torácica antecedendo o quadro. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)133-142)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Edema Pulmonar, Doença da Artéria Coronariana, Fatores de Risco, Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Cardiogenic Acute Pulmonary Edema (APE) is considered one of the main medical emergencies, and it is the extreme manifestation of acute heart failure. The main etiology of heart failure is ischemic heart disease. To date, the definition of ischemic etiology in acute pulmonary edema was based on criteria such as: clinical history of ischemic heart disease, noninvasive examinations and, in other patients, coronary angiography. Classified as such, ischemic heart disease has been shown to be its main etiology. The high prevalence between these two diseases was evaluated, but not by the exclusive angiographic criterion, the gold standard of this pathology and the reason of this study.

Objective: To evaluate the predictors of obstructive coronary artery disease in patients with acute pulmonary edema of unclear origin.

Method: Patients admitted to a cardiovascular disease referral emergency unit were recruited to undergo coronary angiography if the acute pulmonary edema etiology was not adequately elucidated. Obstructive coronary disease was considered if at least one epicardial vessel had 70% of occlusion.

Results: Obstructive coronary disease was classified by coronary angiography in 149 consecutively evaluated patients, and coronary artery obstruction was the outcome variable of the predictor model. Among the variables related to coronary disease, the predictor variables were the history of coronary artery disease ($p < 0.001$) and myocardium segmental deficit at the echocardiogram ($p < 0.02$).

Conclusion: The antecedent of coronary disease and the myocardium segmental deficit at the echocardiogram were able to discriminate patients with acute pulmonary edema associated with obstructive coronary disease. Troponin values classified by two cardiologists as secondary to an acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, and chest pain preceding the clinical picture were not able to discriminate patients with or without coronary obstruction and thus, the diagnosis of obstructive coronary disease should not be pursued based on the troponin value and/or chest pain preceding the clinical picture. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)133-142)

Keywords: Heart Failure; Pulmonary Edema; Coronary Artery Disease; Risk Factors; Myocardial Ischemia.

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

Correspondência: Maria das Neves Dantas da Silveira Barros •

Rua Cardeal Arcoverde, 85/1501 Bloco A. CEP: 52011-240, Graças, Recife, PE – Brasil.

E-mail: mndantas@hotmail.com.br; vweyden@gmail.com

Introdução

O Edema Agudo de Pulmão (EAP) é a expressão máxima da insuficiência cardíaca (IC) aguda na sala de emergência, sendo classificado em EAP cardiogênico ou não cardiogênico (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda – SARA). A etiologia e os mecanismos fisiopatológicos diferem um do outro. O primeiro decorre do aumento da pressão hidrostática dentro do capilar pulmonar, e o segundo tipo é consequência do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Para se identificar cada um destes tipos, é importante considerar-se a história clínica, uma vez que as doenças relacionadas a cada tipo são bem reconhecidas, mas é possível ocorrer erro de diagnóstico, devido à coexistência de doenças em um mesmo cenário clínico. O EAP ocupou o segundo lugar em custo hospitalar entre as modalidades da IC aguda, sendo o primeiro o choque cardiogênico.¹ A mortalidade do EAP em 30 dias é ainda considerada alta. No estudo de Figueras et al.,² verificou-se que a mortalidade entre 216 pacientes consecutivos admitidos com EAP em um único centro foi de 14,1%.

Frequentemente, a Doença Arterial Coronariana (DAC) grave é o substrato anatômico nos portadores de EAP, como demonstrado por Graham et al.,³ em estudo com 119 pacientes com EAP, dos quais 71 (60%) tinham lesão coronariana significativa; 35 (49%), lesão de três vasos epicárdicos e 7 (10%), lesão de tronco de coronária esquerda.

A doença isquêmica do coração é a etiologia mais frequente da IC crônica no mundo⁴ e no Brasil.⁵ O EAP é uma expressão clínica grave da IC aguda e a DAC obstrutiva (lúmen arterial ocupado em sua maioria) está frequentemente relacionada a esta síndrome clínica. O presente estudo se propôs a determinar os preditores da DAC obstrutiva nesta condição clínica extrema da IC. Acredita-se que, desta forma, pode-se contribuir com a tomada de decisão em relação aos pacientes que se apresentarem com esta síndrome e com suspeita de um substrato isquêmico para sua ocorrência.

Métodos

Tratou-se de estudo observacional, transversal, de caráter diagnóstico e coleta de dados prospectiva, analisando 149 pacientes entre 40 e 80 anos, admitidos de forma consecutiva em EAP em uma emergência pública, especializada em atendimento cardiológico, após registro na ficha de autorização do internamento

hospitalar e história revisada pela equipe de pesquisa. Se a etiologia do EAP não era claramente definida, como síndrome urêmica, valvulopatia previamente conhecida, miocardiopatia bem definida ao ecocardiograma, infarto com supradesnivelamento do ST, o paciente era convidado a participar do estudo. Disfunção renal com creatinina > 2 mg% foi critério de exclusão.

Valores de creatinina acima de 2 mg% entraram no estudo se a Angiografia Coronária (AC) tivesse sido solicitada pelo médico responsável pelo atendimento, antes da avaliação do protocolo de estudo. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (CAAE 05503912.6.0000.5544), a AC era solicitada com o objetivo de definir o grau de obstrução coronária. Os pacientes que tinham realizado o exame 1 ano antes da pesquisa e tinham resultados normais ou tinham definição de DAC sem novas possibilidades terapêuticas não eram submetidos a um novo exame. A AC foi analisada por um único médico que conhecia apenas o motivo da internação, o EAP. A DAC obstrutiva foi considerada grave se mais que dois terços (70%) do lúmen arterial, incluindo oclusão total do vaso, estivessem ocupados e se acometessem um vaso epicárdico: coronária direita e seus ramos, circunflexa e seus ramos, descendente anterior, diagonal e 50% de oclusão se envolvesse o tronco de coronária esquerda. A AC fez parte do protocolo de pesquisa, porque, como parte do objetivo primário, era necessário determinar os preditores de doença coronariana obstrutiva grave, e este é o exame padrão-ouro da investigação desta patologia.

O eletrocardiograma foi realizado no primeiro e segundo dia, tendo sido analisado por um arritmologista, *expert* no assunto. Todos os pacientes realizavam eco-Dopplercardiograma. A troponina ultrasensível (equipamento do laboratório Roche) era realizada no primeiro e segundo dias e foi solicitada a ser interpretada por dois cardiologistas se os valores obtidos eram compatíveis com um EAP precipitado ou associado a um evento coronariano agudo. As doenças consideradas presentes, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, passado de acidente vascular cerebral, valvulopatia, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica, foram consideradas a partir da informação dada pelo doente. Tabagismo foi levado em conta se estivesse em uso, ou se o paciente tivesse deixado de usá-lo há menos de 2 anos.

Análise estatística

Para compor o modelo explicativo da ocorrência de doença coronariana obstrutiva, foram coletadas

as variáveis idade, sexo, presença de dor torácica na admissão sugestiva de isquemia miocárdica antecedendo a dispneia, presença de dispneia prévia, antecedente de doença coronariana (angina do peito clássica, antecedente de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea); alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia miocárdica (infradesnivelamento do ST – $\geq 0,05$ mV – ou onda T negativa ≥ 2 mm em derivações correlacionadas a uma oclusão arterial coronariana na admissão e/ou evolução eletrocardiográfica de um evento isquêmico agudo, como nova onda q e/ou alteração dinâmica de ST ou T); valor da troponina T de alta sensibilidade e sua evolução nas primeiras 48 horas, dosagem no primeiro e no segundo dia; fração de ejeção ao ecocardiograma e déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma; valor da pressão arterial na admissão e fatores de risco para doença aterosclerótica e doenças relacionadas à aterosclerose, como doença arterial obstrutiva periférica e acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e tabagismo.

Para a caracterização da população de estudo e análise bivariada, as variáveis contínuas foram apresentadas por meio de médias e desvio padrão, se distribuídas normalmente, ou por meio de medianas e intervalos interquartílicos. A hipótese de normalidade foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Na busca da associação das variáveis preditoras de doença coronariana obstrutiva, foi aplicado o teste qui quadrado de Pearson na comparação de proporções, o teste de Mann Whitney na comparação das medianas e teste *t* de Student na comparação das médias. As variáveis que apresentaram significância estatística de até 10% ($p < 0,10$) foram elegíveis para o modelo multivariado. O modelo aplicado foi o da regressão logística. Na avaliação do modelo foi utilizado o teste de Hosmer-Lemeshow, assim como avaliou-se o desempenho do modelo pela área sob a curva (ASC) característica de operação do receptor (COR). O *software* estatístico utilizado foi o Stata para Windows, versão 12.

Resultados

Dos 149 pacientes, 89 (59%) apresentaram DAC obstrutiva grave. A maioria foi de idosos e do sexo feminino (Tabela 1).

A lesão moderada se fez presente isoladamente apenas em 9 pacientes (6%) dos 149 angiogramas coronários avaliados. A maioria de acometimento das artérias coronárias esteve restrita a um vaso epicárdico, sendo a

artéria coronária direita a mais envolvida. Verificou-se o tronco de coronária esquerda e o envolvimento de três vasos, respectivamente, em 11 (12%) e em 15 (17%) dos 89 pacientes, como descrito na Tabela 2.

A Tabela 3 mostra o envolvimento detalhado dos vasos epicárdicos. Percebeu-se que a doença coronariana grave acometeu mais a população portadora de diabetes, doença arterial obstrutiva periférica, com antecedente de doença coronariana e acidente vascular encefálico.

Quanto à fração de ejeção ao ecocardiograma, o valor médio ficou acima de 45% e, na sua maioria, foi avaliada por Teichholz. A mediana da troponina I do primeiro dia foi de 0,086 ng/mL (valor normal de 0,014 ng/mL), e a variação do interquartil foi de 0,036 e 0,201 ng/mL nos pacientes com EAP. Considerou-se a troponina como positiva quando dois cardiologistas independentes classificaram-na como sugestiva de um evento coronariano agudo relacionado ao EAP – fato observado em 77 pacientes (51,3%) (Tabela 1).

As médias da pressão arterial sistólica e a da diastólica foram elevadas. A alteração de eletrocardiograma mais encontrado foi o infradesnivelamento de ST, verificado na maioria dos pacientes avaliados (53,5%).

O trombo intracoronário foi visualizado em 4 (3%) dos 122 pacientes em que a AC foi realizada durante a hospitalização. Um deles tinha elevação da CKMB massa e troponina, com valores muito elevados – respectivamente, 86 mg/mL (valor de referência de 4,54 mg/mL) e 1,29 ng/mL (valor de referência de 0,014 ng/mL) –, sugerindo valores compatíveis com oclusão da artéria coronária. O eletrocardiograma mostrou infradesnivelamento do ST de 1 mV na parede inferior, V4 a V6 e supradesnivelamento de 1 mV em aVR e V1. A AC mostrou um trombo na artéria descendente anterior e lesões graves na diagonal e coronária direita.

A análise univariada dos possíveis candidatos preditores de DAC obstrutiva está descrita na Tabela 4. Dor torácica isquêmica, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, história de DAC, história de doença arterial obstrutiva periférica, acidente vascular cerebral, fração de ejeção, déficit segmentar do miocárdio ao ecocardiograma, presença de onda Q e avaliação da medida absoluta da troponina do primeiro dia estiveram associados à DAC obstrutiva ($p < 0,1$).

As variáveis que participaram do modelo multivariado e as variáveis independentes de DAC obstrutiva foram história de DAC ($p < 0,000$) e déficit segmentar do miocárdio ($p < 0,02$), conforme descritas na Tabela 5.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes com edema agudo de pulmão de origem não definida

Característica	Total (149)
Idade	65,4 ± 10,2
Sexo masculino	54 (36,2)
Dispneia prévia	118 (79,2)
Dor isquêmica	30 (20,1)
Diabetes	71 (47,6)
Hipertensão	121 (81,2)
Tabagismo	86 (57,7)
História de DAC	44 (29,5)
História de DAOP	16 (10,7)
AVC prévio	18 (12,1)
PAS na admissão	171,8 ± 42,7
PAD na admissão	99,6 ± 23,3
Fração de ejeção	46,4 ± 14,6
Fração de ejeção < 40%	56 (37,6)
Défice segmentar do miocárdio	53 (35,6)
Creatinina ≥ 1,2 mg%	44 (29,5)
Creatinina mg% (131 pacientes)	1,0 (0,8; 1,31)
BNP pg/mL (123 pacientes)	3.856 (1.441; 6.634)
Infradesnívelamento do ST*, em mm	54 (53,5)
Supradesnívelamento do ST*, em mm	32 (31,7)
Onda T negativa* ≥ 2 mm	44 (43,6)
Onda Q ≥ 0,03"	53 (52,5)
Troponina positiva ng/mL	76 (51,0)
Valor da Troponina ng/mL (1ª medida)	0,087 (0,036; 0,201)
ECG	
Fibrilação atrial	9 (6,0)
BRD	3 (2,0)
BRE	28 (18,8)
SVE	72 (48,3)

Resultados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (P25; P75). * Entre os pacientes sem bloqueio de ramo esquerdo (101 pacientes). Este supradesnívelamento não foi considerado como infarto agudo com supradesnívelamento de ST, mas supradesnívelamento de outras etiologias, como hipertrofia ventricular esquerda e repolarização precoce. DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença da artéria obstrutiva periférica; AVC: acidente vascular cerebral; PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica; BNP: peptídeo natriurético tipo B; ECG: eletrocardiograma; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; SVE: sobrecarga de ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Angiografia coronariana nos portadores de edema agudo de pulmão de origem não definida

Presença de doença coronariana	%
Sem doença coronariana	61 (41%)
DAC moderada exclusiva	9 (6%)
DAC moderada e grave*	30 (20%)
DAC grave	89 (59%)
Lesão DA	46 (52%)
TCE	11 (12%)
Lesão CX	47 (53%)
Lesão CD	55 (62%)

* DAC grave $\geq 70\%$ ou subocluída. DAC: doença arterial coronariana; DA: descendente anterior; TCE: tronco de coronária esquerda; CX: circunflexa; CD: coronária direita.

Tabela 3 – Topografia detalhada dos 89 pacientes com lesões obstrutivas graves nos pacientes com edema agudo de pulmão de origem não definida

Vasos arteriais coronários	n (%)
Com TCE	11 (12)
1 vaso com DAC obstrutiva	37 (42)
2 vasos com DAC obstrutiva	26 (29)
3 vasos com DAC obstrutiva	15 (17)
Topografia	
Artéria CD (55 pacientes com lesão severa)	55 (62)
Proximal	20 (36)
Médio	27 (49)
Distal	13 (24)
Artéria DA (46 pacientes com lesão severa)	46 (52)
Proximal	22 (48)
Ostial	9 (20)
Distal	11 (24)
Artéria CX (47 pacientes com lesão severa)	47 (53)
Proximal	13 (28)
Distal	23 (48)
Marginal da CX	34 (72)

TCE: tronco de coronária esquerda; DAC: doença arterial coronariana; CD: coronária direita; DA: descendente anterior; CX: circunflexa.

Tabela 4 – Preditores de doença coronariana obstrutiva (DAC) em edema agudo de pulmão de origem não definida

Preditores	DAC obstrutiva		OR (IC95%)	Valor de p
	Sim (n = 89)	Não (n = 60)		
Idade ^a	65,9 ± 9,1	64,7 ± 11,7	1,01 (0,98-1,05)	0,459
Sexo masculino	31 (34,8)	23 (37,7)	0,88 (0,45-1,74)	0,719
Dispneia prévia	68 (76,4)	51 (83,6)	0,63 (0,28-1,46)	0,287
Dor isquêmica	25 (28,1)	5 (8,2)	3,18 (0,83-12,3)	0,093
Diabetes	53 (59,5)	19 (31,1)	3,25 (1,64-6,47)	0,001 ^b
Hipertensão	77 (86,5)	45 (73,8)	2,28 (1,00-5,25)	0,053
Tabagismo	54 (60,7)	33 (54,1)	1,38 (0,71-2,70)	0,346
História de DAC	40 (44,9)	4 (6,6)	11,4 (3,81-34,2)	0,000†
História de DAOP	15 (16,8)	1 (1,6)	12,2 (1,56-94,7)	0,017†
AVC prévio	16 (18,0)	2 (3,3)	6,56 (1,44-29,7)	0,015†
PAS na admissão ^a	170,6 ± 37,7	175,6 ± 51,8	1,00 (0,99-1,01)	0,496
PAD na admissão ^a	100,9 ± 24,0	99,4 ± 25,8	1,00 (0,99-1,02)	0,714
Fração de ejeção ^a	44,1 ± 13,6	50,1 ± 15,6	0,97 (0,95-0,99)	0,018†
Défice segmentar do miocárdio	46 (51,7)	7 (11,5)	8,33 (3,41-20,4)	0,000†
Creatinina ≥ 1,2 mg%	32 (36,0)	12 (19,7)	2,12 (0,97-4,66)	0,060
Infradesnivelamento do ST mm ^d	34 (38,2)	20 (32,8)	1,13 (0,50-2,55)	0,763
Infradesnivelamento do ST dinâmico mm ^d	27 (30,3)	16 (26,2)	1,17 (0,53-2,57)	0,699
Supradesnivelamento do ST mm ^d	22 (24,7)	10 (31,2)	1,52 (0,40-1,79)	0,356
Onda Q > 0,03'' ^d	38 (42,7)	15 (24,6)	2,53 (1,11-5,77)	0,027†
Onda T negativa mm ^d	30 (33,7)	14 (23,0)	1,73 (0,75-3,94)	0,194
Onda T dinâmico ^d	18 (20,2)	10 (16,4)	1,24 (0,50-3,07)	0,638
BRE	17 (19,1)	12 (19,7)	0,89 (0,38-2,07)	0,788
SVE	34 (38,2)	24 (39,3)	0,84 (0,37-1,89)	0,672
Troponina positiva ng/mL	48 (53,9)	29 (47,5)	1,29 (0,67-2,48)	0,442
Troponina (1ª dia) ng/m	0,11 (0,056; 0,35)	0,054 (0,025; 0,13)	2,69 (1,30-5,58) ‡	0,008†
BNP	4.586 (1.862; 9.064)	2.223 (965; 4.960)	1,07 (1,01-1,15) / /	0,047

^a Média ± desvio padrão; ^b associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$); ^c mediana como referência; ^d entre os pacientes sem bloqueio de ramo esquerdo (101 pacientes); este supradesnivelamento não foi considerado como infarto agudo com supradesnivelamento de ST, mas supradesnivelamento de outras etiologias, como hipertrofia ventricular esquerda e repolarização precoce; [†] aumento da chance de doença coronariana obstrutiva a cada aumento de 1.000 unidades de BNP. Resultados expressos como n (%), média ± desvio padrão e mediana - P25; P75. OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; AVC: acidente vascular cerebral; PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; SVE: sobrecarga de ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 5 – Preditores de Doença Coronária obstrutiva nos pacientes com Edema Agudo de Pulmão de origem claramente não definida

Preditores	OR _{ajustada} (IC 95%)	p-valor
Dor isquêmica	2,48 (0,38 – 15,9)	0,339
Diabetes	2,37 (0,85 – 6,58)	0,098
Hipertensão	1,70 (0,50 – 5,75)	0,392
História de DAC	13,4 (2,81 – .63,6)	0,001
História de DAOP	6,76 (0,63 - 72,5)	0,114
AVC prévio	5,62 (0,86 - 36,7)	0,071
Fração de ejeção	0,97 (0,93 - 1,01)	0,100
Déficit segmentar do miocárdio	6,21 (1,92 - 20,1)	0,002
Creatinina $\geq 1,2$ mg%	2,08 (0,65 – 6,62)	0,214
Onda Q	1,53 (0,45 - 5,21)	0,497
Troponina ultrasensível (1ª medida) ng/ml	2,76 (0,41 – 18,8)	0,299
BNP	1,01 (0,99 - 1,03)	0,417

* Bondade do ajuste do modelo: teste de Hosmer-Lemeshow - p: 0,320; * Área sob a curva = 0,9089 (IC 95%: 0,863-0,955). AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença da artéria coronária; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; BNP: peptídeo natriurético tipo B

O desempenho do modelo foi avaliado pela ASC curva COR, conforme se pode observar na Figura 1. A ASC se mostrou como um bom poder discriminatório com a estatística-C de 0,905 (Intervalo de confiança de 95% – IC95%: 0,862-0,954).

Discussão

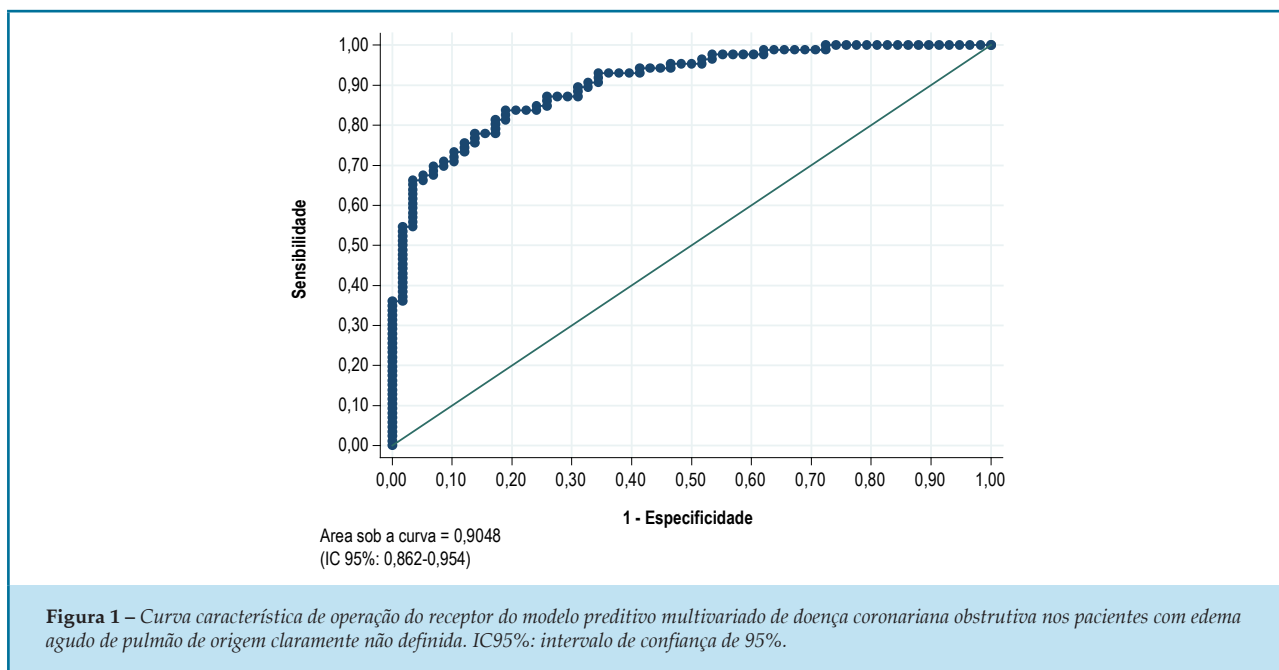
O EAP é uma expressão grave da Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) na sala de emergência. Tem sido comum interpretá-lo na presença de um marcador de necrose positivo, como uma expressão de doença coronariana instável, como foi definido por Figueras et al.,² e Pena-Gil et al.⁶ No entanto, sabe-se que a ICA, isoladamente, altera marcador – seja CKMB, seja troponina – e, portanto, não é um marcador confiável para o diagnóstico de síndrome coronariana aguda.⁷ Dessa forma, torna-se difícil este diagnóstico na ausência de alterações eletrocardiográficas claras e evidentes de uma oclusão arterial coronária, como o supradesnivelamento do ST com sua respectiva evolução clássica ao eletrocardiograma.

A média da pressão arterial sistólica e diastólica foi elevada na população com EAP, assim como a maioria apresentou fração de ejeção acima de 45% (método Teichholz). Quanto aos valores da troponina, indicadores

de um provável infarto agudo do miocárdio, quando julgados por dois cardiologistas independentes associado ao EAP, os valores da troponina não foram capazes de diferenciar a DAC obstrutiva da não obstrutiva; a elevação da troponina ocorreu, respectivamente, em 63% e 48% dos casos. Isso remete à seguinte questão: será que mais metade dos pacientes com EAP estavam no curso de um infarto agudo do miocárdio? Provavelmente não, uma vez que era de se esperar que a associação EAP e infarto agudo do miocárdio fosse mais encontrada no curso de um infarto do miocárdio com supradesnivelamento do ST pela extensão maior do envolvimento miocárdio. No estudo em questão, de uma população alvo de 256 pacientes admitidos consecutivamente em EAP, 3 (1%) se apresentaram como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST e EAP na sala de emergência, mas eles foram excluídos porque a etiologia do EAP, neste contexto clínico, é bem definida.

No estudo de Figueras et al.,² o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST se fez presente em 30% dos pacientes admitidos com esta patologia.

Classificar as dosagens seriadas da troponina aumentadas no EAP como secundárias a um evento coronariano agudo não é razoável pelo exposto neste modelo e traz consequências onerosas ao sistema de



saúde,⁸ uma vez que a presença de DAC no quadro de IC aguda aumenta o tempo e o custo de internação, como apontado por Purek et al.⁹

Digno de nota é o fato de que alterações de eletrocardiograma, que podem sugerir isquemia como mudança do ST (infra) e onda T, não fizeram parte do modelo preditor, sugerindo que tais alterações podem ser encontradas com ou sem DAC obstrutiva.¹⁰ Isso foi verificado na série de nove casos de Littmann,¹¹ em que ondas T negativas e profundas e o aumento do QT não estiveram associados à doença coronariana no eletrocardiograma, após 24 horas do EAP. Deve-se sempre considerar que outras causas de infradesnívelamento do ST podem ocorrer, como hipertrofia ventricular esquerda e droga (como a digoxina) e, talvez, a própria isquemia relativa, que pode ocorrer durante um episódio de EAP, em que a hipóxia é invariavelmente presente e, quando estiver associada a um aumento da troponina, pode ser considerado um infarto agudo do miocárdio do tipo 2.¹⁰ O exato mecanismo das alterações encontradas é pouco definido, atribuindo-se as respostas eletrofisiológicas das células miocárdicas à estimulação adrenérgica e à hipóxia no miocárdio que, habitualmente, acompanham a condição clínica do EAP. Nesta série, apenas quatro doentes se submeteram à investigação invasiva.

O estudo em questão não tinha como objetivo avaliar a mortalidade, mas esta foi observada 15% ao longo de

1 ano – ressaltando que apenas se estabeleceu contato em 48% da população do estudo. No estudo de Figueras et al.,² a mortalidade em 30 dias foi de 14%. Isso indica a gravidade da doença mesmo nos dias atuais.

A doença valvular grave ocorreu em 15 casos (10%). Vale lembrar que não se conhecia valvuloptia prévia e que 11 casos (73%) eram estenose aórtica grave, o que é próprio do perfil da população estudada, cuja idade média foi de $65,4 \pm 10,2$.

Este estudo mostra que a doença coronariana obstrutiva grave esteve presente na maioria dos pacientes com edema agudo do pulmão, mas que variáveis habitualmente empregadas na sala da emergência para identificar sua presença falharam, como a interpretação da troponina e a dor torácica antecedendo o quadro clínico. Naturalmente, esperam-se encontrar os preditores relacionados a esta condição – como o antecedente de doença coronariana e o déficit segmentar ao ecocardiograma – nesta patologia.

Limitações e perspectivas do estudo

O presente estudo mostrou que a doença coronariana obstrutiva é prevalente nos pacientes com EAP: 59% dos pacientes tinham alguma artéria com lesão obstrutiva grave provada por estudo hemodinâmico invasivo. A intervenção percutânea não foi realizada na maior parte dos indivíduos com esta condição, troponina

aumentada e DAC obstrutiva; lembra-se que a pesquisa não foi delineada para responder esta questão.

Levando-se em conta também a alta frequência de positividade da troponina em todas as condições agudas que acometem o coração e a interseção dos sintomas nas diversas etiologias, é de se esperar a confusão diagnóstica quando não existe um marcador específico para uma dada doença, como o eletrocardiograma no infarto agudo do miocárdio com elevação do ST e no bloqueio atrioventricular total. Este fato tem ocorrido na prática clínica, em que sintomas correlatos a isquemia miocárdica e troponina positiva têm suscitado a solicitação da AC, interpretando o conjunto como uma síndrome isquêmica aguda.

Outra limitação seria a progressão da DAC nos pacientes que realizaram a AC em menos de 1 ano e a doença ter surgido neste período.

Assume-se, entretanto, que todo processo de investigação restrito a um único centro de pesquisa resulta em limitações, considerando-se as diferenças de condutas e interpretações clínicas que existem nas unidades de saúde.

Conclusão

Em indivíduos internados com edema agudo de pulmão de origem claramente não definida, a história prévia de coronariopatia e déficit de contratilidade miocárdica segmentar foram os preditores independentes de doença coronariana obstrutiva. Destes dois preditores, a história prévia de coronariopatia é o maior determinante probabilístico, praticamente garantindo a presença de doença coronariana obstrutiva. Entretanto, na ausência de história prévia de doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral, a probabilidade de doença coronariana obstrutiva é intermediária, sendo modulada por dois preditores independentes: a fração de ejeção e o déficit de contratilidade miocárdica. O valor da troponina não predisse de forma independente a presença de doença coronariana obstrutiva em um cenário de insuficiência cardíaca aguda, e a identificação da presença de doença

coronariana obstrutiva implicou poucos procedimentos de revascularização. Isto suscita questionamento quanto à utilidade de perseguir-se o diagnóstico de doença coronariana neste cenário clínico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros MNDS, Correia LC. Obtenção de dados: Barros MNDS, Sousa VWB, Lima IAB, Nóbrega CRBM, Moreira ICAM, Dourado SMM, Andrade BMS, Batista VS, Silva MCFC, Correia LC. Análise e interpretação dos dados: Barros MNDS, Correia LC. Análise estatística: Barros MNDS, Correia LC. Obtenção de financiamento: Barros MNDS, Correia LC. Redação do manuscrito: Barros MNDS, Correia LC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barros MNDS, Correia LC.

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 Maria das Neves Dantas da Silveira Barros pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Bahiana de Medicina e Saúde Pública sob o número de protocolo (CAAE) nº 05503912.6.0000.5544. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Harjola VP, Costa S, Sund R, Ylikangas S, Siirilä-Waris K, Melin J, et al; FINN-AKVA Study Group. The type of acute heart failure and the costs of hospitalization. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):103-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.05.058.
2. Figueras J, Peña C, Soler-Soler J. Thirty day prognosis of patients with acute pulmonary oedema complicating acute coronary syndromes. *Heart.* 2005;91(7):889-93. doi: 10.1136/hrt.2004.043703.
3. Graham SP, Vetrovec GW. Comparison of angiographic findings and demographic variables in patients with coronary artery disease presenting with acute pulmonary edema versus those presenting with chest pain. *Am J Cardiol.* 1991;68(17):1614-8. PMID: 1746462.
4. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian registry of heart failure – clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):208.
6. Pena-Gil C, Figueras J, Soler-Soler J. Acute cardiogenic pulmonary edema: relevance of multivessel disease, conduction abnormalities and silent ischemia. *Int J Cardiol.* 2005;103(1):59-66. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.029.
7. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation.* 2012;126(1):31-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100867.
8. Felker GM, Teerlink JR. In Mann DL; Douglas PZ; Libby P; Bonow RO. *Acute Heart Failure.* Braunwald's Heart Disease. 10th ed. Elsevier. 2015. p. 484-511.
9. Purek L, Christ A, Klima T, Pfisterer ME, Perruchoud AP, Mueller C. Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(5):598-602. doi: 10.1136/hrt.2005.066464.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Alpert JS, White HD, et al; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
11. Littmann L. Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1106-10. PMID: 10520798.



ARTIGO ORIGINAL

Estudo por Analisador de Gases do Teste de Caminhada de Seis Minutos na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Study with a Portable Gas Analyzer of the 6-Minute Walk Test in Heart Failure with Normal Ejection Fraction

José Antônio Caldas Teixeira,¹ Leandro Rocha Messias,¹ Kátia Pedreira Dias,¹ Washington Luiz Batista da Costa,¹ Roberto Macedo Cascon,² Sandra Marina Ribeiro de Miranda,¹ Pedro Soares Teixeira,³ Juliana Grael Jorge,⁴ Antonio Claudio Lucas da Nobrega,¹ Denizar V. Araujo⁵

Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Clínica Fit Center,² Complexo Hospitalar de Niterói,³ Serviço de Arritmia da Rede Dor,⁴ Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Poucos estudos utilizaram analisadores de gases portáteis no teste da caminhada de seis minutos (T6m) em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN).

Objetivos: Analisar a cinética das variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas utilizando analisador de gases portátil em portadores de ICFEN durante o T6m.

Métodos: Estudo prospectivo, analítico, com amostra não probabilística, intencional e por conveniência. Foram estudados 24 pacientes portadores de ICFEN com passado de internação por clínica de insuficiência cardíaca (IC), incluídos pelos critérios da *European Society of Cardiology* 2007. Realizaram-se três avaliações: T6m de aprendizado, T6m com o analisador de gases portátil e teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

Resultados: As frequências cardíacas (FC) e o consumo de oxigênio (VO_2) pico ao final do T6m corresponderam a 85,7% e 86,45% dos valores obtidos no TECP. As FC finais no T6m foram equivalentes às obtidas no limiar anaeróbio (LA) do TECP, com valores de VO_2 relativo ao final do T6m acima do VO_2 no LA do TECP. Não houve diferença entre os valores máximos do quociente respiratório (QR) entre os dois testes, ambos acima de 1,0. A curva de VE/VO_2 demonstrou descenso com posterior ascensão significativa após o quinto minuto de teste, estimando-se a identificação do LA.

Conclusões: Para pacientes com ICFEN, o T6m representa um esforço quase máximo, sendo executado acima do LA do TECP e acima dos 85% da FC máxima e do VO_2 pico do TECP, com QR máximo semelhante ao do TECP. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):143-151)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Gasometria, Volume Sistólico, Exercício, Teste de Caminhada.

Abstract

Background: Few studies have used portable gas analyzers during the 6-minute walk test (6MWT) in patients with heart failure and normal ejection fraction (HFNEF).

Objectives: To analyze the kinetics of hemodynamic, ventilatory, and metabolic variables in patients with HFNEF during the T6m using a portable gas analyzer.

Methods: Prospective, analytical study with an intentional, non-probabilistic, convenience sample. In total, 24 patients with HFNEF and past hospital admissions due to a clinical diagnosis of heart failure (HF) were included using the 2007 criteria established by the European Society of Cardiology. Three assessments were performed: 6MWT familiarization, 6MWT with the portable gas analyzer, and cardiopulmonary exercise test (CPET).

Results: The heart rates (HRs) and the peak VO_2 at the end of the 6MWT corresponded to 85.7% and 86.45% of the values obtained during the CPET. The final HRs after the T6m were equivalent to those obtained at the CPET anaerobic threshold (AT), with relative VO_2 values at the end of the 6MWT above the VO_2 of the CPET AT. There was no difference between the maximum respiratory quotient (RQ) values in these two tests, which were both above 1.0. The VE/VO_2 slope descended initially and then ascended significantly after the fifth minute of the test, estimating the identification of the AT.

Conclusions: In patients with HFNEF, the 6MWT represents an almost maximum effort, and is performed above the CPET AT and 85% above the maximum HR and the CPET peak VO_2 , with a maximum RQ similar to that in the CPET. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):143-151)

Keywords: Heart Failure; Blood Gas Analysis; Stroke Volume; Exercise; Walk Test.

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

Correspondência: José Antônio Caldas Teixeira •

Rua Presidente João Pessoa, 248. CEP: 24220-331, Icaraí, Niterói, RJ – Brasil.

E-mail: jacaldas@hotmail.com, jacaldas@uninet.com.br

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) evoca a imagem de um coração dilatado, com função sistólica e fração de ejeção reduzidas (IC com fração de ejeção reduzida, ICFER). Porém, o estudo de Burkhoff et al.,¹ mostrou que uma grande proporção de pacientes com sintomas de IC tem fração de ejeção dentro da faixa normal, sendo então classificados como portadores de IC com fração de ejeção normal (ICFEN).^{2,3} A limitada tolerância aos esforços na IC é frequentemente a primeira e principal característica clínica da doença.⁴ Na identificação dessa intolerância ao esforço, o teste de caminhada de seis minutos (T6m) tem sido utilizado como instrumento para avaliar a evolução após diferentes intervenções.⁵

Há poucos estudos realizados com utilização de analisadores de gases portáteis para descrever e analisar o comportamento de variáveis no T6m e possíveis características ou marcadores que auxiliem na orientação terapêutica e na melhora prognóstica na IC,⁶⁻¹⁰ especialmente em portadores de ICFEN.

O objetivo deste estudo foi descrever e analisar o comportamento cinético a cada minuto de variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas em portadores de ICFEN durante o T6m com a utilização de um analisador de gases portátil e comparar os resultados com os obtidos durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

Métodos

Estudo prospectivo, analítico, com amostra não probabilística, intencional e por conveniência, conforme critérios adotados, realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF) no período de março de 2010 a julho de 2013. O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUAP sob o nº 152A/2010, e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Os critérios de inclusão adotados para caracterizar a ICFEN foram os descritos por Paulus et al.,¹¹ além dos seguintes fatores: (A) queixas sugestivas de IC (dispneia e/ou fadiga e/ou edema); (B) relato de hospitalização prévia por doença cardíaca descompensada, porém no momento do teste em classe funcional II a III pela *New York Heart Association* (NYHA); (C) idade > 18 anos;

(D) duração da doença maior que 6 meses; (E) uso de medicação e (F) doença estável.

Os critérios de exclusão adotados foram: (A) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) por critérios clínicos, (B) classe funcional IV ou outros critérios de contraindicação para a realização do TECP¹² e (C) participação em programas de reabilitação cardíaca supervisionada.

Os pacientes foram orientados a manter os medicamentos em uso. Os testes compreenderam três momentos: T6m convencional (T6m1), T6m acoplado a um analisador de gases portátil (T6m2) e TECP em esteira. Por questão de fluxo do hospital, alguns pacientes realizaram de forma aleatória primeiro o T6m e outros o TECP.

O T6m foi realizado em um corredor com 30 metros de extensão. O primeiro T6m (T6m1) tinha por objetivo um efeito de aprendizagem, conforme recomendado pela literatura.⁶ O segundo T6m (T6m2) foi realizado no mínimo 3 dias e no máximo 3 semanas após o primeiro, quando o paciente repetia o T6m, agora acoplado ao analisador de gases portátil. O intervalo máximo entre o T6m e o TECP foi também de 3 semanas. O T6m e o TECP foram coordenados pelo mesmo avaliador e aplicados pela mesma equipe para evitar variabilidade na sua aplicação.

Utilizou-se para as avaliações o analisador metabólico MedGraphics (MGC) VO2000 (Imbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil), sistema Ergo PC Elite 13 e esteira Centurion 300 (MicroMed, Brasília, DF, Brasil). O analisador de gases foi calibrado antes de cada teste pelo sistema de autocalibração em ambiente ventilado. O controle biológico da calibração ocorreu a cada mês e o controle pelo representante do equipamento (CAEL, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) foi realizado a cada 3 meses.

No TECP, cada paciente passava por 2 minutos de coleta basal e realizava 1 minuto de aquecimento a 1 km/h e 0° de inclinação, para então iniciar o protocolo de rampa. Para a análise e obtenção das variáveis do TECP, utilizou-se o programa ErgoPCElite para Windows 13W (MicroMed, Brasília, DF, Brasil). A percepção de esforço (PE), avaliada pela escala de Borg (variação de 0-10), e as variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas eram registradas a cada minuto. Durante a fase de recuperação o paciente permanecia sentado. Dois árbitros analisaram o laudo do teste para obtenção das seguintes informações: valor da inclinação VE/VCO₂, presença de ventilação periódica (VP) e estabelecimento do limiar ventilatório I, a partir desse momento denominado

limiar anaeróbio (LA). Para determinar o LA, foram consideradas as curvas dos equivalentes ventilatórios do VO_2 e $\text{VCO}_{2\text{r}}$, além das curvas das frações expiradas do VO_2 e $\text{VCO}_{2\text{r}}$, conforme recomenda a diretriz para TECP da *American Heart Association* (AHA).¹³

As avaliações foram realizadas durante vigência dos medicamentos usuais utilizados pelos pacientes, durante o mesmo horário do dia e pelo menos 2 horas após a última refeição. O VO_2 pico foi definido como o maior valor de VO_2 obtido até os 30 segundos finais ou 10 segundos na recuperação imediata. A avaliação da ocorrência de VP e a determinação do valor da inclinação VE/VCO_2 foram realizadas com base na diretriz da AHA¹³ e nas recomendações de Guazzi et al.¹⁴ Como não foi realizada espirometria, a reserva ventilatória não foi considerada na análise. Foi realizado somente um TECP, conforme recomendado por Scott et al.¹⁵

A frequência cardíaca (FC) máxima estimada foi obtida pela fórmula de Tanaka et al.,¹⁶ e utilizada para o cálculo do índice cronotrópico.

Durante o T6m, foi registrada a FC (monitor Polar modelo T31, Oulu, Finlândia) a cada minuto, juntamente com a PE pela escala de Borg e a saturação capilar de O_2 por oxímetro de pulso marca Onyx (Minneapolis, MN, EUA).

Para a análise dos gases expirados durante o T6m e obtenção dos valores das variáveis, utilizou-se o mesmo VO2000 no modo portátil, conectado a um computador por um sistema de telemetria sem fio. Utilizou-se o programa Aerograph, versão 4.3 (Imbrasport, Porto Alegre, RS, Brasil), que organizou os dados para posterior análise.

Na realização do T6m2, o paciente acoplado ao analisador de gases permanecia sentado por 4 minutos e 30 segundos. Após a coleta das variáveis nesse período de repouso, o paciente permanecia em pé por 30 segundos antes de iniciar o T6m2, que foi realizado de acordo com as orientações da *American Thoracic Society* (ATS).⁵

Todos os pacientes concluíram os 6 minutos de caminhada. A análise dos gases se encerrava após o 5º. minuto de recuperação. A pressão arterial (PA) máxima considerada foi a obtida imediatamente após o esforço, ou seja, terminado o 6º. minuto de caminhada, o paciente se sentava e então era realizada a medida da PA, entre 30-40 segundos durante a recuperação.

Análise estatística

Os dados numéricos estão expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), uma vez que todas as variáveis incluídas apresentaram distribuição aproximadamente

normal (valor de p do teste de Kolmogorov-Smirnov $> 0,05$). Os dados categóricos estão expressos como frequência (n) e percentual (%).

A variação das medidas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias entre os testes (exames) TECP e T6m foram analisadas pelo teste *t* de Student para amostras pareadas.

Realizou-se uma análise descritiva gráfica apresentando a média e o DP das medidas obtidas a cada minuto das variáveis FC e $\text{VO}_{2\text{r}}$, indicando-se, para cada uma delas, os valores máximos do TECP e os valores equivalentes aos do LA.

Para avaliar os níveis de correlação entre a distância do T6m2 com o VO_2 pico e com o VO_2 pico do TECP, utilizou-se o teste de correlação de Pearson (*r*).

Foi adotado o nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada com o programa SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA).

Resultados

Foram estudados 24 pacientes. Destes, 22 realizaram ambos os testes (TECP e T6m) e dois realizaram apenas o TECP; assim, a comparação entre o TECP e o T6m incluiu somente os dados de 22 pacientes. As características clínicas da população estudada podem ser observadas na Tabela 1. Observou-se predomínio do sexo feminino (70,8%) e de obesidade (58,3%). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) esteve presente em 100,0% dos pacientes.

A maioria dos pacientes (70,8%) estava em uso de betabloqueadores. O perfil de medicamentos utilizados pelos pacientes evidenciou a abordagem terapêutica usual para HAS: betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (25,0%) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (54,1%), bloqueador de canal de cálcio (37,5%), tiazídicos (29,1%) e vasodilatadores (48,5%).

Uma estratificação dos pacientes de acordo com os resultados ao TECP e seguindo a classificação de Weber,¹⁷ mostrou um maior percentual de pacientes categorizados na classe B (30,4%).

Os pacientes apresentaram um E/E' médio de $15,9 \pm 4,3$, caracterizando um dos critérios para o diagnóstico de ICFEN.¹¹

A distância média percorrida no T6m1 foi de $419,2 \pm 76,5$ metros e no T6m2 foi de $446,2 \pm 67,7$ metros, com diferença significativa entre ambos ($p = 0,002$).

A Tabela 2 apresenta os valores máximos das variáveis obtidas no T6m2 e no TECP. Não houve diferença entre os valores máximos do quociente

Tabela 1 – Características clínicas da população estudada

Variáveis		n = 24	%
Sexo	masculino	7	29,2
	feminino	17	70,8
	Média		DP
FE (%)	64,7		8,2
Peso (kg)	84,3		16,6
Estatura (cm)	160,2		7,4
IMC	32,9		6,7
Cintura (cm)	104,4		13,3
Quadril (cm)	110,8		11,6
C/Q	0,944		0,086
Idade (anos)	59,6		10,2

Abreviaturas: FE: fração de ejeção; IMC: índice de massa corporal; C/Q: relação cintura-quadril; DP: desvio padrão.

respiratório (QR) entre os dois testes, e seus valores máximos foram superiores a 1,0. Os resultados mostram valores elevados ao final do T6m2 (1,04), sendo que dos 22 pacientes que realizaram o T6m2, 11 obtiveram um QR $\geq 1,0$ (50% do grupo). Destes 11 pacientes, 7 obtiveram um QR $\geq 1,10$ (31,8% da amostra).

Devido à impossibilidade de se medir a PA durante o T6m, esta só foi obtida na situação basal e no pós-esforço imediato ao T6m. Como não era realizada espirometria prévia, não foram avaliados outros parâmetros ventilatórios.

A análise longitudinal da FC durante o T6m2 mostrou que o grupo atingiu valores estáveis de FC após o segundo minuto do T6m2 (T3). A FC máxima durante o T6m2 (108,9 bpm) foi semelhante à FC do LA no TECP (108 bpm), demonstrado na linha tracejada (Figura 1), e 85,7 % em relação à FC máxima do TECP (126 bpm), mostrado em destaque na Figura.

O comportamento longitudinal do VO_2 relativo ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) durante o T6m2 no grupo estudado encontra-se na Figura 2. Observa-se na linha tracejada o valor do VO_2 do LA do TECP ($11,76 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e o valor de $15,9 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ do VO_2 pico do TECP em destaque (Figura 2).

O comportamento longitudinal da produção de dióxido de carbono (VCO_2) relativo durante o T6m2

evoluiu de forma semelhante à do VO_2 , atingindo valores máximos no T6m2 de $11,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (Figura não apresentada).

Os níveis de correlação de Pearson (r) encontrados entre a distância máxima percorrida no T6m2 com o VO_2 pico obtido neste mesmo teste, e desta distância percorrida com o VO_2 pico do TECP foram, respectivamente, $r = 0,528$ ($p = 0,014$) e $r = 0,532$ ($p = 0,013$).

Discussão

Uma revisão de literatura realizada sobre o tema deste estudo – T6m e ICFEN – evidenciou que a quase totalidade dos trabalhos sobre este tema está voltada para a ICFER. Tornou-se difícil, então, comparar os resultados encontrados neste estudo, que incluiu pacientes com ICFEN, com os achados da literatura. Por isso, a discussão abaixo será realizada com base em resultados similares encontrados em estudos com ICFER.

Riley et al.,⁶ Foray et al.,⁷ Faggiano et al.,⁸ e Kervio et al.,¹⁰ analisaram a cinética de variáveis utilizando analisador de gás portátil e demonstraram que a cinética e outros parâmetros cardiovasculares estão alentecidos na população de ICFER, em resposta ao esforço representado pelo T6m. Entretanto, não se encontram estudos que descrevam como a cinética de um grupo de portadores de ICFEN se comporta durante esse teste.

Tabela 2– Valores máximos das variáveis obtidas no segundo teste de caminhada de seis minutos (T6m2) e no teste de esforço cardiopulmonar (TECP; n = 22)

Valores médios - T6m2 versus TECP					
	T6m2	DP	TECP	DP	p < 0,05
PAS max	187,04	26,60	215,3	27,4	0,002
PAD max	97,80	13,7	104,1	16,0	0,09
DP Max	20951	5497	27524	6130	0,0004
PotCirc	2533	957	3462	1266	0,002
FCmax	110,9	18,1	125,4	19,6	0,004
FC1Rec	23,1	10,1	17,2	10,1	0,035
ICrono	0,42	0,2	0,57	0,1	0,002
Pulso O ₂	10,5	3,6	10,5	3,5	0,95
QRmax	1,06	0,24	1,08	0,09	0,47
Inclinação VE/VCO ₂	22,3	4,8	23,2	4,4	0,10
PV	8,31	1,92	9,59	2,11	0,0002
VO ₂ pico (mL.kg ⁻¹ . min ⁻¹)	13,8	4,1	15,9	5,4	0,025
T1/2	61,4	16,5	111,2	25,7	0,0001
OUES	1,26	0,74	1,34	0,59	0,10
VO ₂ do LA			11,76	3,79	

Abreviaturas: PAS max: pressão arterial sistólica máxima; PAD max: pressão arterial diastólica máxima; DP max: duplo-produto máximo; PotCirc: potência circulatória; FCmax: frequência cardíaca máxima; FC1Rec: frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação; ICrono: índice cronotrópico; Pulso O₂: pulso de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹/bpm); QRmax: quociente respiratório máximo; Inclinação VE/VCO₂: relação da ventilação minuto com a produção de dióxido de carbono; PV: potência ventilatória; VO₂ pico (mL.kg⁻¹. min⁻¹): consumo de oxigênio pico; T1/2: tempo (em segundos) da cinética de recuperação do consumo de oxigênio até a metade do valor do pico de esforço; OUES (oxygen uptake efficiency slope): inclinação da eficiência do consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbio; T6m2: segundo teste de caminhada de seis minutos; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; DP: desvio padrão. Todas as frequências cardíacas estão representadas em batimentos por minuto.

No grupo de pacientes estudados, predominou o sexo feminino, portador de HAS e índice de massa corporal (IMC) elevado,^{3,11} características que confirmam o perfil clínico típico da ICFEN.

A distância média percorrida encontra-se dentro de valores que indicam bom prognóstico, ou seja, acima dos 300 metros.^{5,18} Um percentual significativo (81,81%) igualou ou elevou no T6m2 a distância percorrida no T6m1, mas não obteve valores para ter significado clínico, ou seja, acima dos 50 metros.⁵ Isto reforça a importância da realização de pelo menos um teste de aprendizagem e de familiarização, por potencial influência nos resultados do T6m.^{6,19}

As distâncias obtidas estão de acordo com as médias encontradas em estudos com grupos de ICFER, tais como os de Kervio et al.,¹⁰ (452,6 ± 18,7 metros), Faggiano et al.,⁸ (419 ± 120 metros) e Guimarães et al.,⁹ (470 ± 48 metros).

Os níveis de correlação encontrados entre T6m2 com o VO₂ pico do T6m1 e com o VO₂ pico do TECP estão de acordo com achados da literatura, apesar das divergências. Alguns autores citam uma boa correlação entre a distância do T6m e VO₂ pico, com uma média de 0,73 em pacientes com IC^{6,19} (todos com ICFER). Riley et al.,⁶ encontraram uma correlação alta (r = 0,63), já Lucas et al.,²⁰ e Roul et al.,²¹ encontraram baixa correlação com a distância percorrida no T6m (r = 0,28 e r = 0,24, respectivamente). Tais divergências poderiam ser atribuídas a diferentes metodologias do T6m e tipos de ergômetros utilizados.

Os estudos em ICFER encontrados na literatura que avaliam o T6m realizados em um corredor e com analisadores de gases portáteis acoplados foram os de Riley et al.,⁶ Foray et al.,⁷ Faggiano et al.,⁸ e Kervio et al.,¹⁰

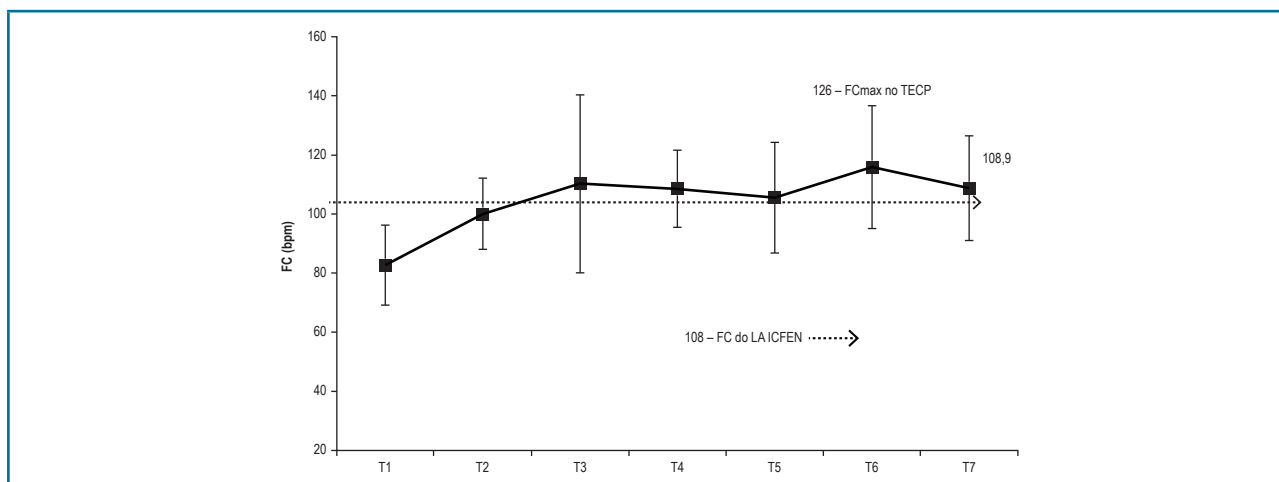


Figura 1 – Comportamento longitudinal da frequência cardíaca (FC) durante o segundo teste da caminhada de 6 minutos (T6m2) no grupo estudado. Abreviaturas: ICFEN: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; FC: frequência cardíaca; FCmax: frequência cardíaca máxima; LA: limiar anaeróbio no TECP; T1: tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7 - respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m.

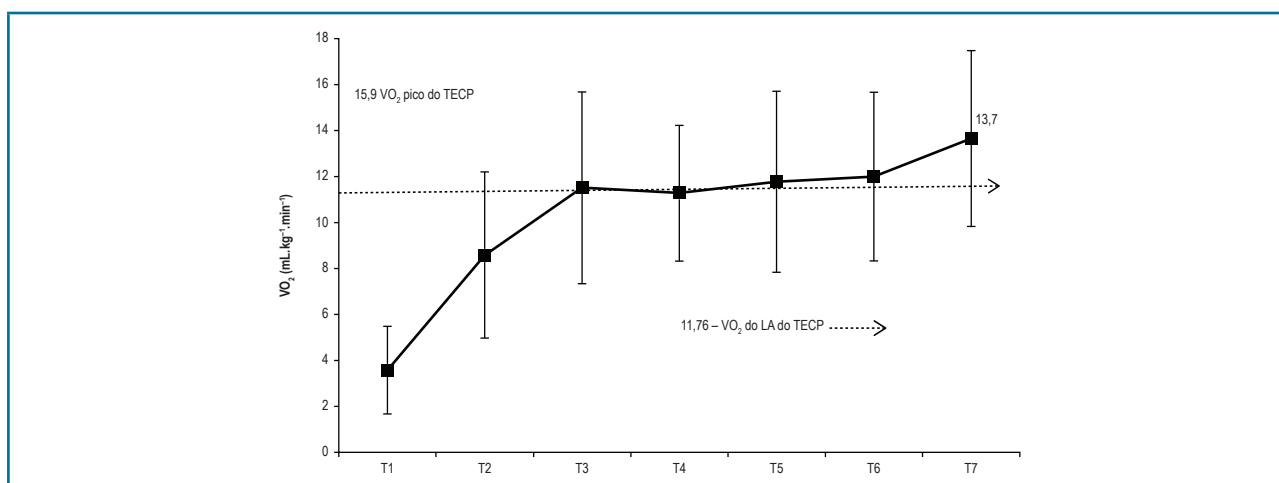


Figura 2 – Comportamento longitudinal do consumo de oxigênio (VO₂) relativo (mL/kg/min) durante o segundo teste da caminhada de 6 minutos (T6m2). Abreviaturas: T6m: segundo teste de caminhada de seis minutos; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; VO₂: consumo de oxigênio (mL.kg⁻¹.min⁻¹); T1: tempo zero do T6m (situação basal); T2, T3, T4, T5, T6, T7 - respectivamente: primeiro, segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto minutos do T6m; LA: limiar anaeróbio.

Já Guimarães et al.,⁹ utilizaram o analisador de gases durante dois testes T6m realizados em esteira, também em portadores de ICFER.

No comportamento da FC, observa-se que o grupo estudado mostra valores mais estáveis a partir do segundo minuto do T6m (T3). Kervio et al.,¹⁰ destacam que a obtenção de um estado estável mais precoce reflete melhores condições clínicas e, portanto, condições menos graves.

As FC ao final do T6m situaram-se em 85,7% em relação à FC máxima do TECP, assemelhando-se aos valores percentuais do VO₂ pico do T6m em relação ao VO₂ pico do TECP.

Destaca-se que as FC finais do T6m são semelhantes às FC do LA do TECP, reforçando que o T6m representa um esforço intenso, realizado a nível ou acima do LA do TECP para portadores de IC.^{6-8,10}

Apesar dos autores afirmarem que pacientes com ICFEN apresentam alterações na recuperação da FC no primeiro minuto da recuperação (FC1Rec)²² e de não haver dados na literatura em relação ao T6m, se considerarmos o valor preconizado de 12 bpm, este dado ficou dentro da normalidade tanto no T6m quanto no TECP.²³

Pela análise do índice cronotrópico, demonstrou-se incompetência cronotrópica, mesmo se considerarmos

o uso do betabloqueadores (normal $> 0,60$), tanto em relação ao T6m quanto para o TECP, conforme encontrado na literatura.²⁴

O pulso O_2 máximo do T6m e TECP não evidenciou diferença entre os dois testes, obtendo-se valores de pulso O_2 reduzidos em relação ao previsto ($< 85\%$), em torno de 70% , e com valores absolutos abaixo de $12 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}/\text{bpm}$, considerado de mau prognóstico.²⁵

Em relação às duas variáveis ventilatórias analisadas, não foi observada diferença para a inclinação VE/VCO_2 . Os valores da inclinação VE/VCO_2 se encontraram dentro dos citados como de bom prognóstico (< 30),¹³ e tal fato associado à falta de diferença entre os dois testes pode reforçar a capacidade prognóstica do T6m. A análise da potência ventilatória (PV) também demonstrou diferença entre os dois testes, com maiores valores para o TECP. A PV, que conjuga a reposta da PAS com a inclinação VE/VCO_2 ($PV = PAS \times \text{inclinação } VE/VCO_2$)²⁶ apresentou diferença provavelmente devido à maior PAS no TECP. Entretanto, para ambos os testes, observaram-se valores de bom prognóstico ($> 3,5$).²⁶

O QR é critério para se obter esforços intensos ($> 1,0$) ou máximos em exercícios de intensidade crescente ($> 1,15$).¹³ Não houve diferença entre os valores máximos do QR entre os dois testes. Os dados aqui encontrados concordam com os de Kervio et al.,¹⁰ que consideram o QR do T6m como de esforço intenso. Tanto na população com ICFER¹⁰ quanto nos pacientes com ICFEN no presente estudo, 50% de cada amostra obteve $QR > 1,0$. Outros autores concordam e afirmam que quanto maior ao deficiência funcional do grupo estudado, mais o T6m seria executado próximo ao máximo.⁶⁻⁸

A análise da VE/VO_2 demonstrou que a curva apresentou descenso e posterior ascensão, que se tornou significativa após o quinto minuto de teste (T6 e T7). Tal comportamento é um dos critérios utilizados na identificação do LA em um TECP.^{13,24} Ao se transferir este conceito para o T6m, confirma-se que ele representou esforço equivalente ao LA ou pouco acima.

Em relação a VE/VCO_2 , observou-se estabilização dos valores após o segundo minuto de esforço (T3), com valores de pico pouco superiores aos do LA obtido no TECP ($24,5 \pm 3,1$ no T6m *versus* $23,6$ do LA no TECP). O VE/VCO_2 se estabilizou em valores que não traduzem ineficiência ventilatória.

O VO_2 relativo no T6m demonstrou valores estáveis. Seu comportamento nos pacientes com ICFEN não diferiu do encontrado em estudos semelhantes em pacientes com ICFER, tanto em termos de evolução durante todo o T6m

quanto em relação aos percentuais obtidos em relação ao TECP.^{6-8,10} atingem valores acima do VO_2 correspondente ao LA do TECP e de percentuais significativos do VO_2 pico do TECP ($86,45\%$).

A variável VCO_2 tendeu a se estabilizar a partir do T5 (quarto minuto do T6m), discordando dos dados de Kervio et al.,¹⁰ que, para portadores de ICFER, não observaram estado estável nesta variável até o final do T6m.

Os pacientes com ICFER no estudo de Kervio et al.,¹⁰ realizaram o T6m acima do VO_2 relativo do LA no TECP, concordando com os achados para pacientes com ICFEN no presente estudo. Os VO_2 do LA no TECP obtidos por Kervio et al.,¹⁰ ($11,7 \pm 0,6 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) também se encontram bem semelhantes aos encontrados neste estudo ($11,76 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Interessante notar que 7 dos 22 pacientes no presente estudo obtiveram VO_2 pico do T6m igual ou acima do VO_2 pico do TECP, representando $31,8\%$ do total da amostra. Este valor percentual concorda e supera os de Faggiano et al.,⁸ ($27,0\%$) para uma população de ICFER.

A alta intensidade do T6m para os portadores de IC é reforçada por achados do estudo de Kervio et al.,¹⁰ Faggiano et al.,⁸ e Foray et al.,⁷ que demonstraram que o T6m causa uma demanda acima de 85% dos valores do VO_2 relativo de pico do TECP.

Faggiano et al.,⁸ encontraram VO_2 pico a 86% do TECP, que representava $73,0\%$ do VO_2 do LA do TECP. O presente estudo mostrou percentuais semelhantes em relação ao TECP, mas o VO_2 do LA no TECP apresentou percentuais mais elevados, correspondendo a $85,03\%$ do VO_2 pico do T6m para o grupo ICFEN. Guimarães et al.,⁹ realizaram um TECP e um T6m, também em esteira, com os participantes acoplados a um analisador de gás e, utilizando incentivo, encontraram um VO_2 pico a 90% do TECP.

Os valores do VO_2 pico relativo encontrados no TECP concordam com os achados de Guazzi et al.,²⁷ Esses autores encontraram valores de VO_2 pico de $15 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no TECP em pacientes com ICFEN.

Na inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (*oxygen uptake efficiency slope*, OUES), apesar de valores mais baixos para o T6m, não houve diferença entre o T6m e o TECP. Apesar da literatura indicar que tanto a ICFER quanto a ICFEN podem obter valores reduzidos,¹³ os pacientes com ICFEN avaliados obtiveram valores acima de 1,2, considerados de mau prognóstico.²⁸

A variável metabólica que mais mostrou diferença foi a cinética do consumo de oxigênio na recuperação (T1/2), que mostrou diferença significativa entre os dois

testes, com um tempo de recuperação significativamente maior no TECP. Os valores do T1/2 no T6m não chegaram a preencher critérios de mau prognóstico.^{13,24,29} Considerando o valor de 90 segundos²⁹ no TECP, os participantes estudados ultrapassaram este valor.

Conclusão

Há uma real possibilidade dos pacientes portadores de ICFEN realizarem um T6m em intensidade máxima ou quase máxima. Tal estimativa é embasada nas seguintes observações: altos percentuais obtidos nos valores de pico do T6m em relação aos valores máximos das variáveis FC (85,7%) e VO_2 relativo (86,4%) no TECP, valores de QR semelhantes, valores do VO_2 pico do T6m semelhantes aos do LA no TECP e pela observação do comportamento do VE/ VO_2 que, após atingir seu nadir, mostrou tendência à curva ascendente.

Observa-se que em relação aos estudos revisados, todos em pacientes com ICFER, a ICFEN mostra em média igual perfil de comportamento das variáveis avaliadas durante o T6m.

Limitações do estudo

São identificadas algumas limitações neste estudo:

- Tamanho reduzido da amostra estudada. Sugerem-se estudos adicionais com um número maior de pacientes para validar algumas das conclusões.
- A predominância do sexo feminino e do sobrepeso/obesidade, característicos da ICFEN, pode ter influenciado as variáveis referentes à capacidade funcional tanto no T6m quanto no TECP.
- Os determinantes periféricos do VO_2 pico, como o sistema de transporte de oxigênio ou alterações da musculatura periférica, não foram considerados na avaliação funcional.

- O uso de betabloqueadores e de outros fármacos pode ter influenciado a interpretação das variáveis que integram a FC ou PA no seu cálculo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Teixeira JAC, Nobrega ACL, Araujo DV. Obtenção de dados: Teixeira JAC, Messias LR, Dias KP, Costa WLB, Cascon RM, Miranda SMR, Teixeira PS, Jorge JG. Análise e interpretação dos dados: Teixeira JAC, Messias LR, Dias KP, Costa WLB, Teixeira PS, Nobrega ACL, Araujo DV. Redação do manuscrito: Teixeira JAC, Teixeira PS, Jorge JG. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Teixeira JAC, Nobrega ACL, Araujo DV. Levantamento bibliográfico: Teixeira JAC, Messias LR, Miranda SMR. Revisão Bibliográfica: Costa WLB, Cascon RM.

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 professor associado de José Antônio Caldas Teixeira pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Referências

1. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction. is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107(5):656-8. PMID: 12578861.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1565-74. doi: 10.1016/0735-1097(95)00381-9.
3. Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, Cho Y, Baicu CF, Aaron MF, et al. Effects of exercise on left ventricular systolic and diastolic properties in patients with heart failure and a preserved ejection fraction versus heart failure and a reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):508-16. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000216.
4. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.020.
5. 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. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
6. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J*. 1992;13(6):789-93. PMID: 1623869.
7. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II-222-6. PMID: 8901750.

8. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J*. 1997;134(2 Pt 1):203-6. PMID: 9313598.
9. Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(6):553-60. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002000600003>.
10. Kervio G, Ville NS, Leclercq C, Daubert JC, Carre F. Cardiorespiratory adaptations during the six-minute walk test in chronic heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(2):171-7. PMID: 15187823.
11. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
12. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GF, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
13. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher, GF, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
14. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):299-308. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.042.
15. Scott JM, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Morgan TM, Brubaker PH, Kitzman DW. Reliability of peak exercise testing in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1809-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.015.
16. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6. PMID: 11153730.
17. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR), Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):485-94. doi: 10.1097/01.hjr.0000201518.43837.bc.
18. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):166-9. PMID: 17622362.
19. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687-91. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.11.024.
20. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J*. 1999;138(4 Pt 1):618-24. PMID: 10502205.
21. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-min walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J*. 1998;136(3):449-57. PMID: 9736136.
22. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(3):165-72. doi: 10.1097/HCR.0b013e3181d0c1ad.
23. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):552-5. PMID: 10744592.
24. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 suppl. 1):1-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000800001>.
25. Oliveira RB, Myers J, Araújo CG, Abella J, Mandic S, Froelicher V. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):358-64. doi: 10.1097/HJR.0b013e3183283292fe8.
26. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):621-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968529.
27. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881326.
28. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201. PMID: 10898434.
29. Cohen-Solal A, Tabot JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(10):806-14. doi: 10.1053/ehj.2001.2966.



ARTIGO ORIGINAL

Stents farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados

Drug-eluting stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Multivessel Disease and Left Main Obstruction: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Pedro José Negreiros de Andrade,^{1,2} Hermano Alexandre Lima Rocha,^{1,3} João Luiz de Alencar Araripe Falcão,^{1,2} Antonio Thomaz de Andrade,¹ Breno de Alencar Araripe Falcão^{1,4}

Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Messejana,¹ Universidade Federal do Ceará (UFC),² Centro Universitário Christus,³ Universidade Estadual do Ceará (UECE),⁴ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A escolha entre intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) continua controversa.

Objetivo: Realizar uma meta-análise dos estudos randomizados que compararam stents farmacológicos (SF) a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em multiarteriais ou obstrução de tronco de coronária esquerda.

Método: Bases de dados eletrônicas foram pesquisadas sistematicamente com objetivo de avaliar resultados de estudos aleatorizados que compararam ICP com uso de SF a CRM em multiarteriais e obstrução de tronco de coronária esquerda. Dez estudos foram identificados.

Resultados: Na agregação de resultados (n = 9268) a mortalidade em 30 dias e a incidência de acidente vascular encefálico (AVE) favoreceram a ICP (0,8% versus 1,5%, p = 0,005; 0,4% versus 1,5%, p < 0,0001). Não houve diferença na mortalidade em um ano (3,4% versus 3,5%, p = 0,50). A mortalidade tardia favoreceu a CRM (10,1% versus 8,5%, p = 0,01). Em diabéticos de quatro estudos (n = 3830); a mortalidade tardia favoreceu a CRM (12,5% versus 9,7%, p < 0,0001). Em seis estudos de obstrução de tronco (n = 4700) a incidência de AVE favoreceu a ICP (0,3% versus 1,5%, p < 0,001); não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,8% versus 1,3%, p = 0,15), na mortalidade em um ano nem na mortalidade tardia (8,1% versus 8,1%). Escore de SYNTAX elevado e diabetes foram os subgrupos que influenciaram mais fortemente de forma adversa os resultados da ICP.

Conclusão: CRM foi superior a ICP na mortalidade tardia e inferior na mortalidade em 30 dias e na incidência de AVE. Diabetes e escore de SYNTAX impactaram fortemente nos resultados. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):152-162)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica; Stents Farmacológicos; Ensaios Clínicos Aleatórios como Assunto; Metanálise.

Abstract

Background: The choice between percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) remains controversial.

Objective: To conduct a meta-analysis of randomized studies comparing drug-eluting stents (DES) and CABG in multivessel disease or obstruction of the left main coronary artery.

Method: Electronic databases were searched systematically to evaluate results of randomized trials comparing PCI with DES versus CABG in multivessel disease and obstruction of the left main coronary artery. Ten studies were identified.

Results: In the aggregated results (n = 9268), mortality at 30 days and incidence of stroke favored PCI (0.8% versus 1.5%, p = 0.005; 0.4% versus 1.5%, p < 0.0001, respectively). There was no difference in mortality at 1 year (3.4% versus 3.5%, p = 0.50). The late mortality favored CABG (10.1% versus 8.5%, p = 0.01). In patients with diabetes derived from four studies (n = 3830), late mortality favored CABG (12.5% versus 9.7%, p < 0.0001). In six studies of left main coronary artery obstruction (n = 4700), the incidence of stroke favored PCI (0.3% versus 1.5%, p < 0.001) and there was no difference in mortality at 30 days (0.8% versus 1.3%, p = 0.15), mortality at 1 year, or late mortality (8.1% versus 8.1%). The subgroups with high SYNTAX score and diabetes were those influencing most strongly and adversely the PCI results.

Conclusion: When compared with PCI, CABG was superior in regards to late mortality and inferior in regards to 30-day mortality and incidence of stroke. Diabetes and SYNTAX score strongly impacted the results. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):152-162)

Keywords: Myocardial Revascularization; Drug Eluting Stents; Randomized Controlled Trials as Topic; Meta-Analysis.

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

Correspondência: Pedro José Negreiros de Andrade

Rua Francisco Holanda, 992, Ap.: 1101. CEP: 60130-040, Dionísio Torres, Fortaleza, CE – Brasil.

E-mail: pedroneg@gmail.com, PEDRONEG@gmail.com

DOI: 10.5935/2359-4802.20180005

Artigo recebido em 13/02/2017; revisado em 25/05/2017; aceito em 11/07/2017

Introdução

Intervenção coronária percutânea (ICP ou angioplastia) e cirurgia de revascularização miocárdica (cirurgia ou CRM) são alternativas bem aceitas, seguras e efetivas de tratamento da insuficiência coronariana. Grande número de ensaios clínicos aleatorizados foi publicado comparando os dois procedimentos.¹⁻¹² À luz desses estudos parece haver ligeira superioridade da cirurgia sobre a ICP na capacidade de reduzir sintomas anginosos e significativa diferença na capacidade de evitar novos procedimentos de revascularização. Tais estudos são geralmente subdimensionados para avaliar desfechos como morte, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM). O objetivo do presente trabalho foi realizar uma meta análise dos ensaios clínicos aleatorizados que compararam ICP a CRM em multiarteriais e em obstrução de tronco de coronária esquerda na era stent farmacológico com ênfase em mortalidade e AVE.

Métodos

Foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library e em referências bibliográficas de trabalhos de revisão sobre o assunto estudos aleatorizados comparando ICP com stents farmacológicos a CRM em multiarteriais e/ou obstrução de tronco de coronária esquerda que tivessem sido publicados no período entre janeiro de 2002 e novembro de 2016. Janeiro de 2002 foi escolhido como período inicial devido a stents farmacológicos terem começado a se estabelecer como método terapêutico a partir dessa data. Os critérios para o ensaio clínico entrar na revisão foram: ele deveria ser aleatorizado, deveria comparar cirurgia a angioplastia coronariana, ter utilizado *stents farmacológicos*, ter envolvido exclusivamente multiarteriais ou obstrução de tronco, ter seguimento de pelo menos um ano e ter sido publicado em revistas internacionais com impacto superior a 2,0. Na busca foram utilizados os seguintes termos: *coronary artery bypass surgery*, *coronary stents* e *randomized controlled trials*. Estudos que usaram apenas balão apenas balão ou exclusivamente stents não farmacológicos, ou que avaliaram predominantemente uni-arteriais não foram considerados. Estudos que utilizaram stents farmacológicos e não farmacológicos^{1,4} foram aceitos como estudos da era stent farmacológico. Trabalhos resultantes de estudos observacionais (registros) ou publicados apenas em anais de Congressos não foram considerados.

Foram identificados 10 estudos randomizados que satisfaziam as exigências: LE MANS,¹ SYNTAX,^{2,3} CÁRDIA,⁴ Boldriot et al.,⁵ PRECOMBAT,⁶ Va-Cards,⁷ FREEDOM,⁸ BEST,⁹ NOBLE¹⁰ e EXCEL.¹¹

Os principais desfechos de interesse foram mortalidade e AVE. Não foi avaliada a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) porque sua definição variou amplamente nos estudos, nem de nova revascularização, por ser evidente a superioridade da cirurgia neste desfecho. A mortalidade foi dividida em mortalidade precoce, mortalidade em um ano e mortalidade tardia. A mortalidade precoce foi definida como a que ocorreu até 30 dias após o procedimento, incluindo as mortes ocorridas depois da randomização mas, antes do procedimento. Ela foi obtida em 7 estudos. Em três estudos não foi possível obter essa informação.^{2,4,7} A mortalidade em um ano foi definida como a que ocorreu até um ano pós-procedimento, incluindo a mortalidade precoce. Ela foi obtida em 9 estudos. Em um não foi possível obter essa informação.⁹ A mortalidade tardia foi definida como a registrada ao fim do seguimento, depois de um acompanhamento de pelo menos três anos. Ela foi obtida em 8 estudos. Em seis estudos o acompanhamento foi de cinco anos, em um de três anos² e em um de dez anos.¹ Em dois estudos não foi possível obter essa informação.^{5,7} Para a incidência de AVE foram considerados os ocorridos até um ano pós-procedimento. Em oito estudos foram obtidos os resultados até 30 dias e em um² os de até um ano. Em um não foi possível obter essa informação.⁹ Foram avaliados separadamente os resultados de estudos de tronco de coronária esquerda e a mortalidade tardia no subgrupo de diabéticos. Foi feita também análise de eventos adversos combinados maiores (MACCE) e realizada análise para as variáveis idade, sexo, presença de diabetes, escore SYNTAX e fração de ejeção comprometida em subgrupos a partir de dados publicados em cinco ensaios.^{2,4,6,8,9} Em dois deles,^{6,9} os eventos adversos combinados foram morte, IAM e nova revascularização e nos demais morte, IAM e AVE.

Na agregação de resultados de mortalidade e AVE, assim como de MACCE em subgrupos sempre que possível foram considerados o número absoluto de eventos e de pacientes acompanhados. Caso contrário, percentuais foram transformados em números absolutos.

Análise estatística

Foram medidos o risco relativo e a diferença de risco no agrupamento de resultados de cada um dos desfechos. Para avaliação do significado estatístico das diferenças entre o grupo stent farmacológico e o

grupo cirurgia foi realizada meta-análise pelo método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeitos fixos. Foram calculadas a heterogeneidade dos estudos através do teste Q de Cochran e a significância da medida de efeito meta-analítico através do teste Z. As diferenças entre os resultados do grupo stent e do grupo CRM foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram feitas através do programa Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Para a representação da heterogeneidade dos estudos foram construídos gráficos tipo *Forest Plot*. Na construção desses gráficos foi utilizada a diferença de risco por ser um índice mais estável. Não foram utilizadas a razão de chances nem o risco relativo devido a existência de alguns ensaios clínicos com número de eventos zero ou próximo de zero.

Resultados

Características dos estudos são mostradas na tabela 1

Os estudos envolveram um total de 9268 pacientes, 4642 no grupo stent e 4626 no grupo CRM. A média de idade foi de 64 anos; 75% eram do sexo masculino; 51% eram diabéticos; 24% eram tabagistas; 64% hipertensos; 31%

apresentavam angina instável; a fração de ejeção média (reportada em sete estudos) foi de 59%; o Euroscore médio (reportado em cinco estudos) foi de 2,9; o SYNTAX escore médio (reportado em sete estudos) foi 26. No que toca ao numero de vasos comprometidos cerca de 7% eram bi arteriais apenas, 43% eram tri arteriais apenas e 50 % tinham obstrução de tronco de coronária esquerda, associado ou não a doença de outros vasos. Algumas características dos estudos merecem destaque: o LE MANS,¹ utilizou stents farmacológicos e não farmacológicos, reservando os stents farmacológicos para tronco < 3.8 mm; o CARDia⁴ usou inicialmente stents não farmacológicos e avaliou apenas diabéticos multiaarteriais. O SINTAX² avaliou tronco e multiaarteriais e usou stents farmacológicos de primeira geração (Taxus); o FREEDOM⁸ e o VaCards⁷ avaliaram exclusivamente diabéticos multiaarteriais; o BEST⁹ avaliou multiaarteriais e usou apenas stents farmacológicos do tipo everolimus. O estudo de Boldriot et al.,⁵ avaliou tronco e usou apenas Stents Sirolimus. O EXCEL¹¹ avaliou tronco e usou apenas stents farmacológicos do tipo everolimus; o NOBLE¹⁰ avaliou tronco e usou na maioria dos casos stents do tipo Biolimus.

Desfechos

Os desfechos estão sintetizados nas figuras 1 a 6. Na incidência de AVE até um ano a heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0$). Os resultados favoreceram a ICP (0,4%

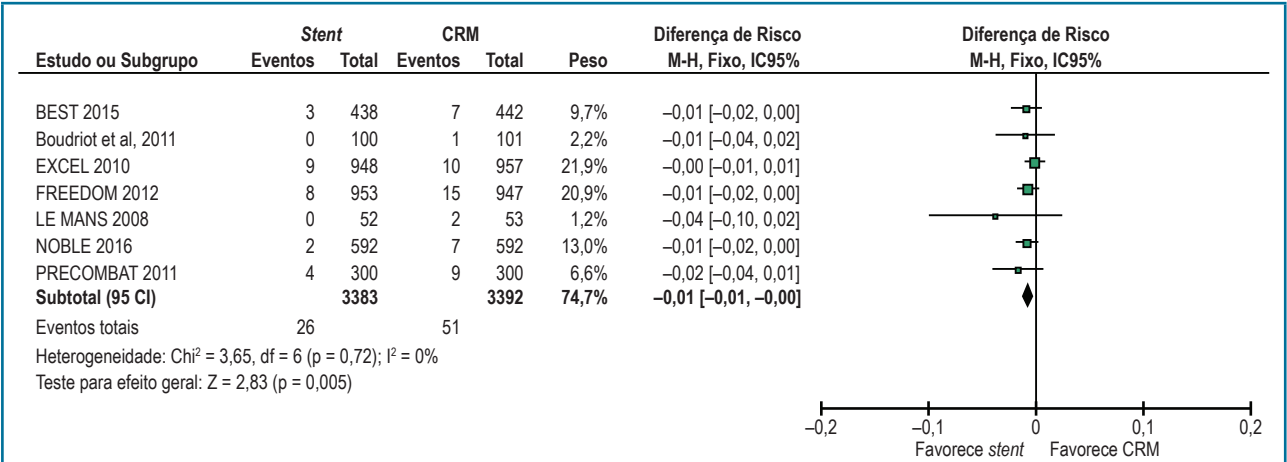
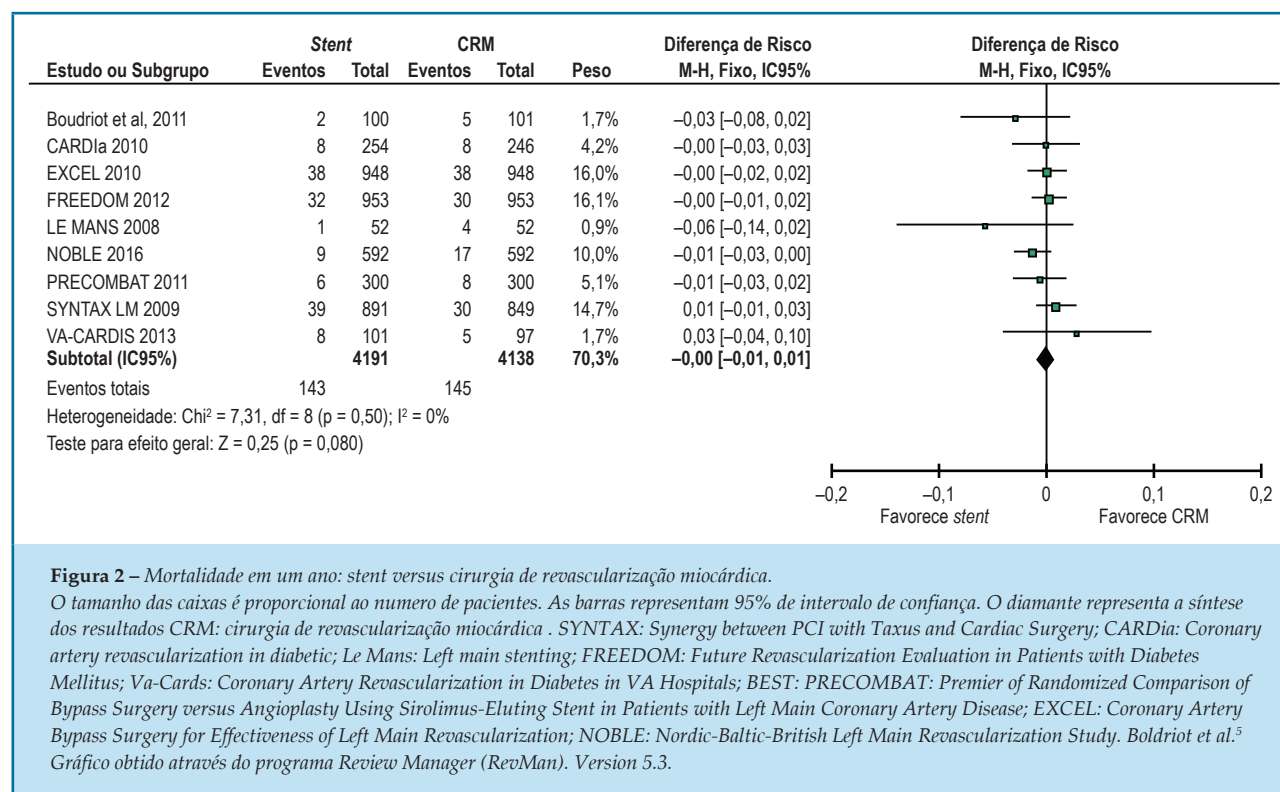


Figura 1 – Mortalidade em 30 dias: Stent versus cirurgia de revascularização miocárdica.
O tamanho dos quadrados é proporcional ao numero de pacientes. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica . Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Fonte: Boldriot et al.⁵ Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.



versus 1,5%, $p < 0,00001$); Na mortalidade em 30 dias os estudos mostraram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$) e favoreceram o grupo stent (0,8% versus 1,5%, $p = 0,005$). Na mortalidade até um ano os estudos apresentaram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e não mostraram diferença entre os grupos (3,4% versus 3,5%, $p = 0,50$). Na mortalidade tardia os estudos mostraram baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e favoreceram a CRM (10,1% versus 8,5%, $p = 0,01$). Ao excluir os pacientes diabéticos de quatro estudos (SYNTAX,² FREEDOM,⁸ BEST⁹ e Cardia⁴) as diferenças na mortalidade tardia tenderam a desaparecer (8,5% versus 8,1%, $p = 0,6$).

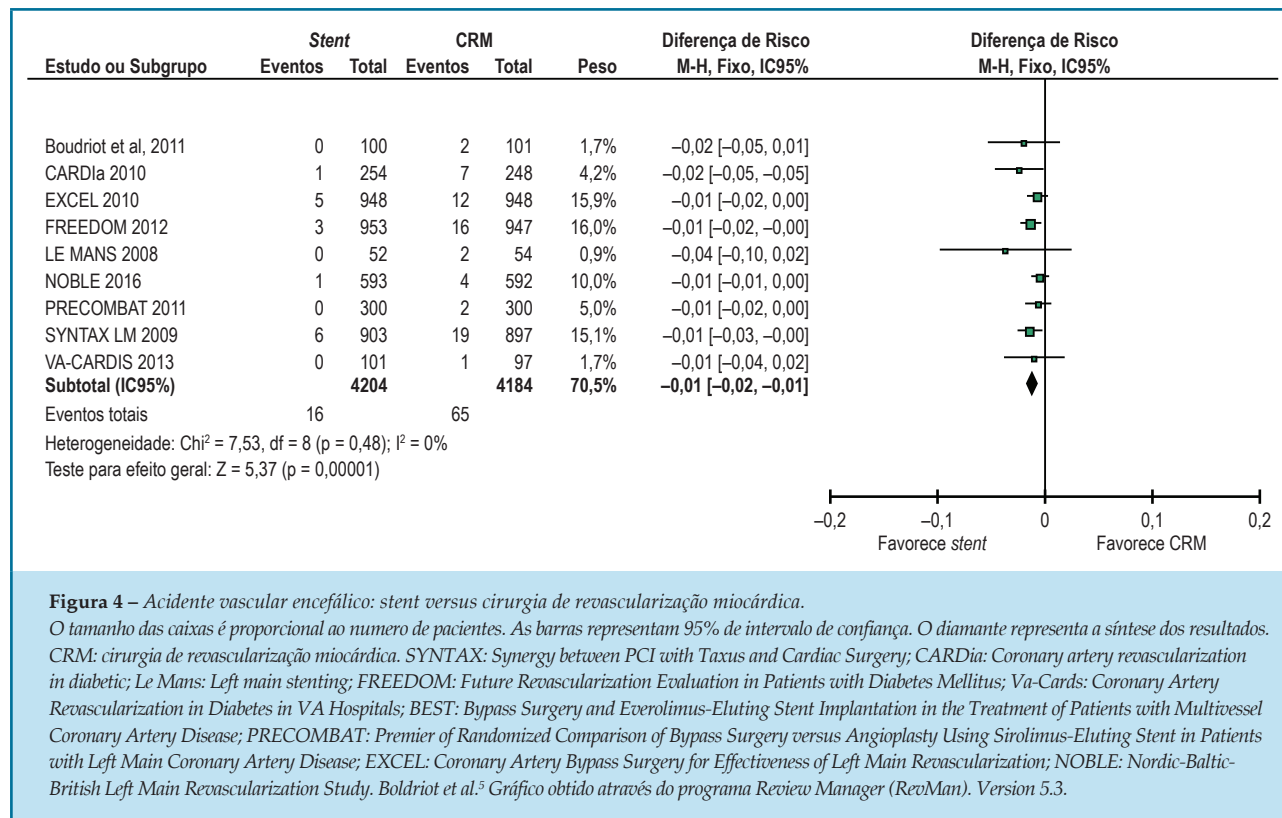
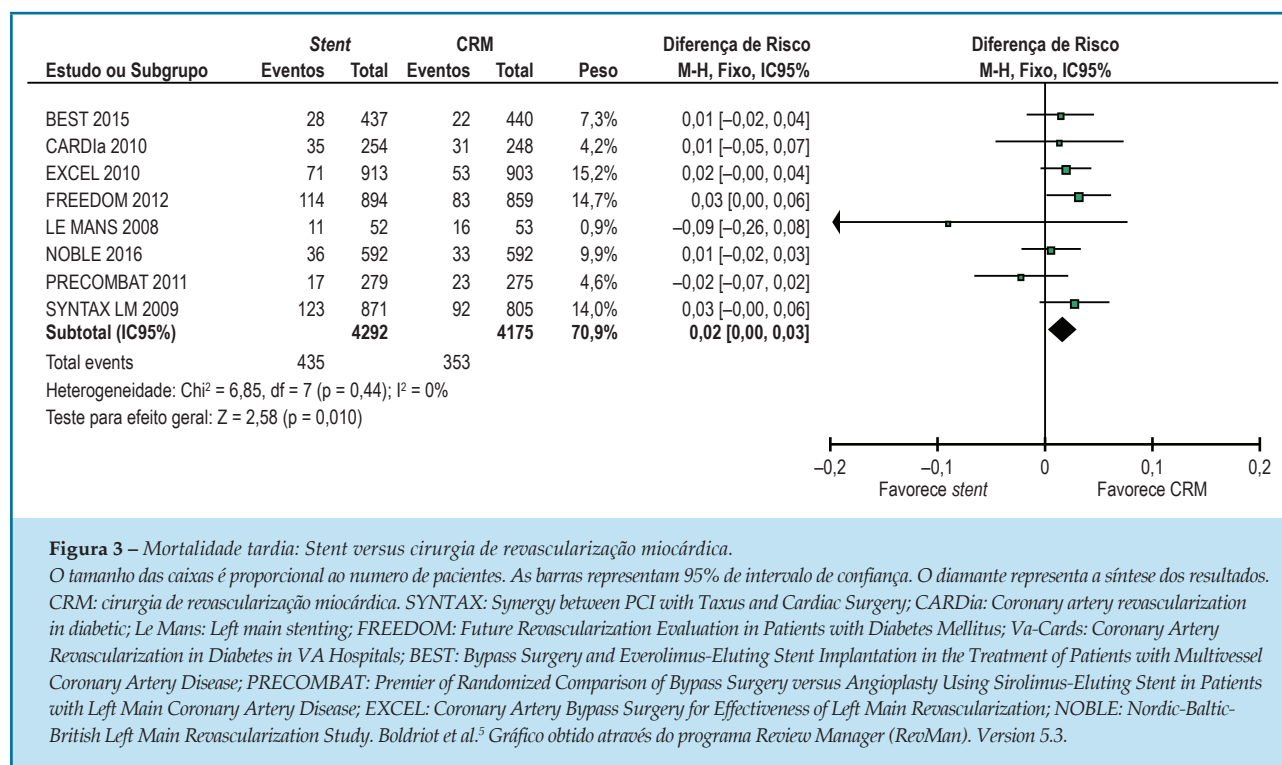
Nos seis estudos que avaliaram obstrução de tronco (LE MANS,¹ SYNTAX LEFT MAIN,¹² PRECOMBAT,⁶ EXCEL,¹¹ NOBLE¹⁰ e o estudo de Boldriot et al.⁵), totalizando 4700 pacientes, não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,8% versus 1,4%, $p = 0,15$), um ano (3% versus 3,7%, $p = 0,18$), ou na mortalidade tardia (8,1% versus 8,1%). Houve diferença significativa favorável ao grupo stent na incidência de AVE (0,3% versus 1,5%, $p < 0,0001$).

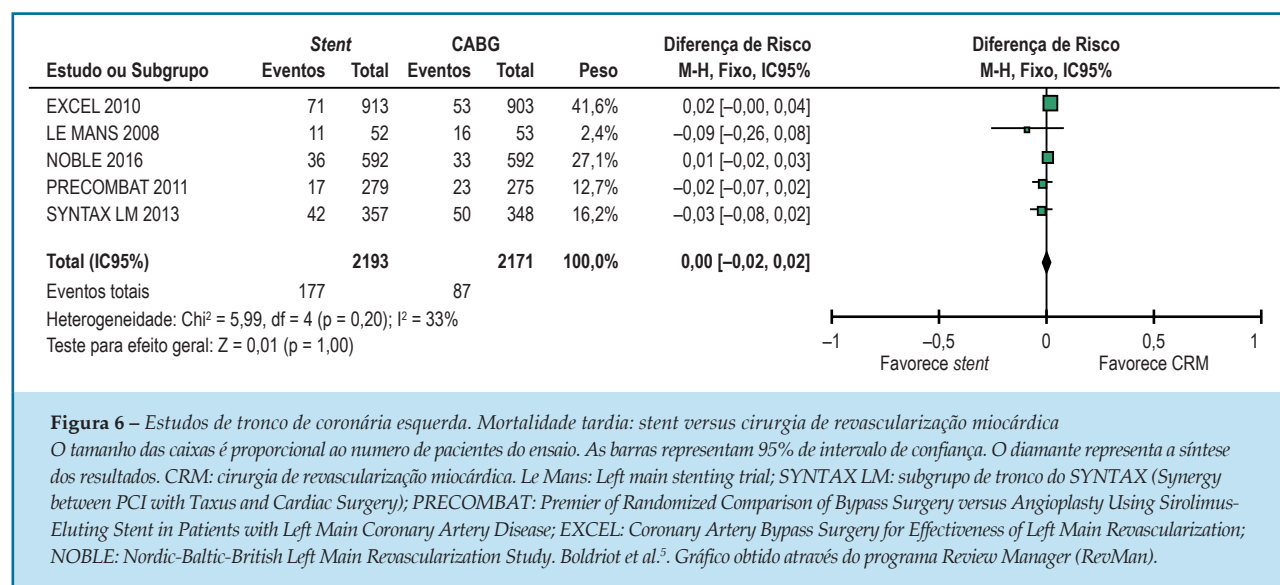
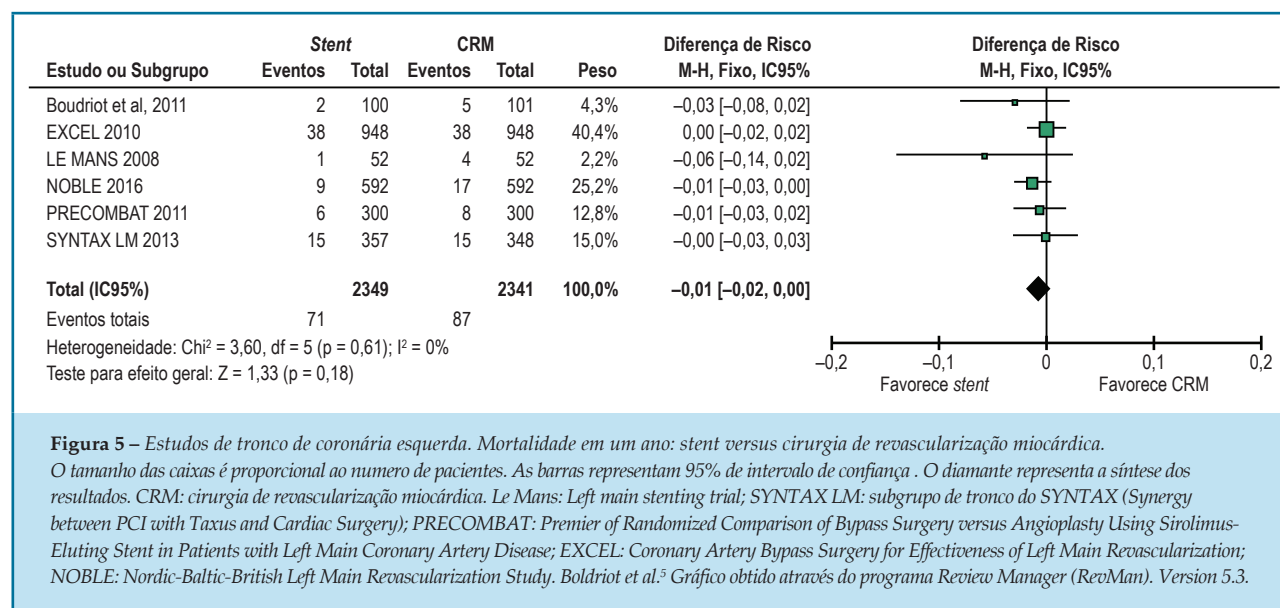
Quatro estudos reportaram a mortalidade tardia em diabéticos (SYNTAX,³ Cardia,⁴ FREEDOM⁸ e BEST⁹). No agrupamento de resultados ($n = 3223$) a mortalidade até cinco anos foi de 12,5% no grupo stent versus 9,7% no grupo cirurgia ($p < 0,0001$).

Cinco estudos forneceram os resultados da incidência tardia de eventos adversos combinados (MACCE) em subgrupos, os quais estão representados na figura 7. O agrupamento dos resultados de MACCE desses subgrupos (Figura 7) mostra que escore de SYNTAX no tercil superior e a condição de diabético influíram fortemente de maneira negativa nos resultados da ICP. Em pacientes no tercil inferior do SYNTAX e em não diabéticos não houve diferença significativa em termos de MACCE entre o grupo CRM e o grupo ICP. A condição de idoso e o sexo feminino contribuíram em menor grau para a diferença de resultados. Fração de ejeção de menos de 50% não contribuiu de forma significativa para a diferença de resultados.

Discussão

Várias revisões sistemáticas, estudos colaborativos e meta-análises¹³⁻¹⁸ foram publicados comparando ICP com CRM. Os mais importantes incluíram estudos da era balão e da era stent não farmacológico ou deixaram de fora importantes estudos recentes.¹⁴⁻¹⁶ O principal diferencial da presente meta-análise é o grande número de estudos e pacientes avaliados, o seu caráter atualizado e o fato de ter incluído exclusivamente ensaios clínicos da era stent farmacológico.





Na avaliação dos resultados é importante destacar a superioridade da ICP na mortalidade em 30 dias. Isso está em consonância com revisão sistemática prévia¹⁷ e com o registro de Nova York.¹⁹ Obviamente a diferença não se aplica aos pacientes com lesões de alta complexidade angiográfica como pode ser percebido na análise de curvas de sobrevida da agregação de resultados do SYNTAX LM e do PRECOMBAT.²⁰ A maior incidência de AVE no grupo cirúrgico já havia sido sugerida em revisões sistemáticas prévias.^{14,17} À luz dos dados aqui apresentados ela é indiscutível. Ressalte-se que podemos notar uma redução da incidência de AVE em estudos

mais recentes, refletindo o maior cuidado atual dos cirurgiões na manipulação da aorta. A similaridade de resultados na mortalidade até um ano está de acordo com revisão sistemática prévia, que incluiu estudos da era pré stent farmacológico.¹⁷ A diferença favorável à cirurgia na mortalidade tardia está de acordo com outra meta-análise¹⁶ e também com estudo colaborativo recentemente publicado.²¹ Deve ser ressaltado que a diferença encontrada deveu-se ao grande número de diabéticos nos estudos da era SF, desaparecendo na agregação de resultados quando esses foram excluídos. Esses dados confirmam o do estudo colaborativo de

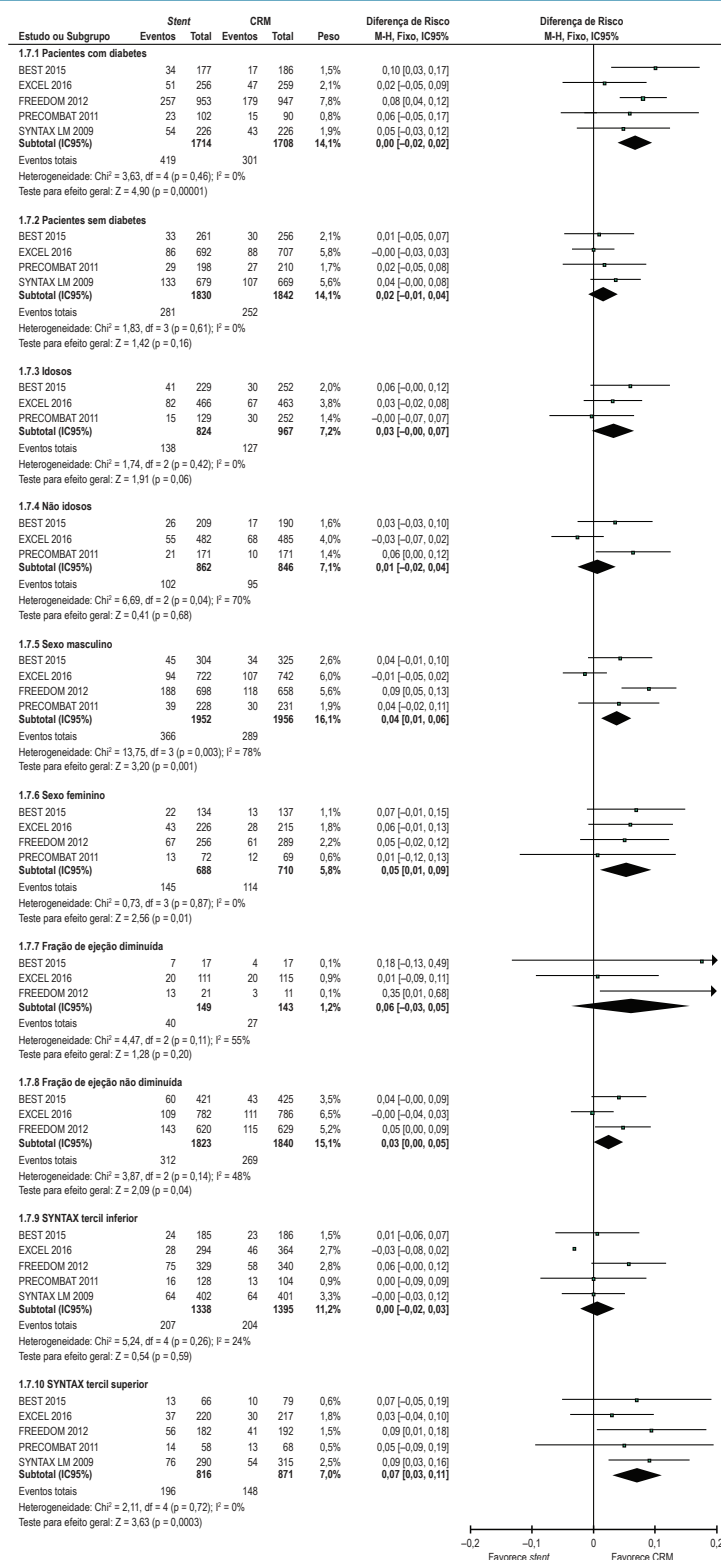


Figura 7 – Resultados MACCE em subgrupos de cinco estudos.

O tamanho de cada caixa é proporcional ao número de pacientes do subgrupo. A barra é igual ao intervalo de confiança. Os diamantes representam a síntese dos resultados. No SYNTAX, FREEDOM E EXCEL os eventos combinados foram morte, IAM e AVE. Nos demais morte, IAM e nova revascularização. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica. SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; Gráfico obtido através do programa Review Manager (RevMan). Version 5.3.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos aleatorizados que compararam ICP a CRM na era stent farmacológico

Estudo	Origem	Ano de publicação	Número de pacientes	Extensão da doença	Diabeticos%	Angina instável%	Fração de ejeção média%	Tipo de stent	Seguimento Máximo
LEMANS ¹	Polônia	2008	105	Tronco de CE	25	32	53 ± 11	SNFe SF	10
SYNTAX ²	Internacional	2009	1800	Tronco de CE e doença de 3 vasos.	35	28	ND ‡	SF	5
CARDia ⁴	Reino Unido	2010	510	Doença de 2 e 3 vasos	100	22	59 ± 14	SNF e SF	5
Boudriot et al. ⁵	Alemanha	2011	201	Tronco de CE	30	ND	ND	SF	1
PRECOMBAT ⁶	Coréia	2011	600	Tronco de CE	42	45	60 ± 9	SF	5
FREEDOM ⁸	Internacional	2012	1900	Doença de 2 e 3 vasos	100	30	65 ± 12	SF	5
Va-Cards ⁷	EEUU	2013	198	Doença de 2 e 3 vasos	100	ND	ND†	SF	2
BEST ⁹	Coréia	2015	880	Doença de 2 e 3 vasos	45	42	59 ± 9	SF	5
EXCEL ¹¹	Internacional	2016	1905	Tronco de CE	25	37	57 ± 10	SF	3
NOBLE ¹⁰	Europa	2016	982	Tronco de CE	18	18	60 ± 10	SF	5

SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot: trabalho de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. SF: stent farmacológico. SNF: stent não farmacológico. CE: coronária esquerda. EEUU: Estados Unidos. †: 37% with ejection fraction < 55%. ‡: 3% with ejection fraction < 30%.

Hlatki et al.,¹⁵ que demonstrou mortalidade global em cinco anos menor com a cirurgia mas ausência de diferença em pacientes não diabéticos. Ressalte-se que o estudo de Hlatki et al.,¹⁵ incluiu ensaios da era balão e nele predominavam os bi arteriais enquanto na presente revisão predomina a doença tri arterial e a obstrução de tronco de coronária esquerda.

Em relação aos resultados em obstrução de tronco de coronária é importante lembrar que esse grupo de pacientes constituiu durante muito tempo um território proibido para a angioplastia. O LEMANS foi primeiro estudo aleatorizado a tentar comparar stent a cirurgia em obstrução de tronco, com resultados semelhantes ou mesmo superiores com a ICP. Mas era um pequeno estudo (105 pacientes) tendo sido criticado por ter não ter usado mamaria em aproximadamente 25% dos casos. Depois vieram os

resultados do subgrupo de tronco do SYNTAX¹² e os do estudo de Boldriot et al.,⁵ e do PRECOMBAT que levaram a melhora das indicações de ICP em obstrução de tronco. Mesmo assim nas diretrizes norte-americanas ela evoluiu apenas para indicação IIA nos com baixo escore de SYNTAX e IIB nos com escore de SYNTAX intermediário.¹⁸ Ressalte-se ainda que tais indicações são restritas a pacientes de elevado risco cirúrgico. No presente estudo, em que agrupamos resultados de seis estudos, com 4700 pacientes, os resultados da ICP com stent farmacológico foram iguais, ou mesmo superiores aos da CRM. À luz deles e dos recentes resultados do NOBLE e do EXCEL, acreditamos que as diretrizes norte-americanas e brasileiras^{22,23} poderão brevemente serem modificadas, melhorando a classificação da ICP com stent farmacológico, principalmente em obstrução de tronco.

Em relação aos resultados em diabéticos é importante lembrar que as evidências contrárias à ICP em diabéticos tem origem na era balão, a partir dos achados ocasionais do estudo BARI. Seus investigadores avaliaram um subgrupo de 343 diabéticos e encontraram uma mortalidade tardia de 34,5% para a ICP com balão e 19,4% para a cirurgia ($p = 0,03$). Na era stent convencional estudos como o SOS e o ARTS confirmaram uma tendência a maior mortalidade da intervenção percutânea em diabéticos, ainda que não tenham atingido significância estatística. A partir daí presença de diabetes passou a ser critério para indicação preferencial da cirurgia como método de revascularização miocárdica. Havia a hipótese de que stents farmacológicos viriam eliminar as diferenças de mortalidade encontradas nesses estudos. Os resultados aqui apresentados demonstram que a diferença em mortalidade entre ICP e cirurgia em diabéticos persiste na era Stent farmacológico. Nota-se no entanto, uma redução da diferença de risco em relação a estudos mais antigos (3,5% de diferença de risco em contraposição a 7,3% no estudo de Hlatki e 15,1% no BARI). A hipótese de que não seja o distúrbio metabólico em si, mas a complexidade das lesões o fator que leva à maior mortalidade da angioplastia em diabéticos merece ser levantada. Essa dúvida talvez possa ser esclarecida por uma meta-análise de dados individuais dos pacientes envolvendo grande número de estudos. Nesse sentido, estudo colaborativo recente que agrupou os resultados de três estudos (SYNTAX, BEST e PRECOMBAT) corrobora essa hipótese.²⁴

Os resultados de MACCE em subgrupos (Figura 7) no presente estudo demonstram que escore de SYNTAX no tercil superior influenciou fortemente de maneira negativa os resultados da ICP, da mesma maneira que presença de diabetes. A condição de idoso e o sexo feminino influenciaram de forma menor nos resultados; fração de ejeção < 50% não influenciou negativamente nos resultados da ICP, mas fração de ejeção menor que 35% teve um impacto maior, ainda que sem significância estatística. Esses resultados estão de acordo com os do estudo colaborativo de Cavalcante et al.²⁰ Nele, ao agregar os resultados do SYNTAX LEFT MAIN e do PRECOMBAT para eventos adversos compostos (morte, AVE, IAM e nova revascularização) escore de SYNTAX elevado teve papel importante assim como diabetes. Sexo feminino, condição de idoso, fração de ejeção < 50% e insuficiência renal não afetaram negativamente os resultados comparativos da ICP. Esse mesmo estudo mostrou que os subgrupos que mais significativamente afetaram os resultados de mortalidade da ICP em

obstrução de tronco foram a associação com doença de dois ou três vasos e o escore de SYNTAX > 32. Diabetes teve um papel menos importante, possivelmente relacionado ao fato de terem sido a avaliados exclusivamente pacientes com obstrução de tronco.

Limitações do estudo

Esse estudo apresenta importantes limitações. É uma meta-análise de dados publicados e não de dados individuais de pacientes. Sendo assim não foi possível analisar resultados de mortalidade em subgrupos, com exceção de diabéticos e fomos obrigados a transformar percentuais em números absolutos, o que pode merecer críticas. Além disso, os resultados aplicam-se apenas a pacientes em que a revascularização possa ser feita por ambos os métodos, sem elevado risco cirúrgico, sem história de revascularização cirúrgica prévia e com os procedimentos realizados em instituições de excelência.

Conclusão

Na agregação de resultados de estudos aleatorizados envolvendo multiarteriais ou obstrução de tronco de coronária esquerda, ICP usando SF mostrou uma menor incidência de AVE, uma menor mortalidade em 30 dias e uma maior mortalidade tardia quando comparada a CRM. Não houve diferença de mortalidade precoce, intermediária ou tardia no subgrupo de obstrução de tronco, mas houve diferença na incidência de AVE favorável à ICP. A presença de diabetes e o alto escore de SYNTAX foram os fatores que mais fortemente impactaram negativamente nos resultados da ICP em termos de desfechos adversos compostos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade PJN. Obtenção de dados: Andrade PJN, Falcão JLAA, Andrade AT, Falcão BAA. Análise e interpretação dos dados: Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Andrade AT. Análise estatística: Rocha HAL. Redação do manuscrito: Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Falcão BAA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PJN, Falcão BAA. Supervisão / como investigador principal: Andrade PJN.

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.

Aprovação Ética e consentimento informado

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

Referências

- Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przrya E, Szkiobka, Debwski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting. Comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):538-45. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.054.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery-disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein P, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- Kapur A, Hall RJ, Macik I, Qupesh AC, Butts J, Beider B, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a one year results of the CARDia (coronary artery revascularization in diabetics) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.014.
- Boudriot E, Thiele TW, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with Sirolimus eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected in unprotected left main stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.038. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1792.
- Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1100452.
- Kamalesh M, Shap TG, Tamg XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):808-16. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.044.
- Farkouh ME, Dornanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in diabetics. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84. doi: 10.1056/NEJMoa1211585.
- Park SJ, Ahn KM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(13):1204-12. doi: 10.1056/NEJMoa1415447.
- Makikallio T, Holm NR, Liundsay M, Sprnce MS, Erglis A, Menown IB, et al; NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE) a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-2752. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-stenting or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35. doi: 10.1056/NEJMoa1610227.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.
- Daemen J, Boersma E, Flather M, Bonth J, Stables R, Rodrigues A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation*. 2008;118(11):1146-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.752147.
- Bravata DM, Gienger AL, McDonad KM, Vandana S, Perez MV, Varguese R, et al. Sistematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):703-6. PMID: 17938385.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Buiersma E, Bonth E, Brooks MM, et al. Coronary angioplasty compared with percutaneous coronary interventions for multivessel diseases: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60552-3.
- Smit Y, Valyen J, Kopennaal H, Edfting F, Kappetein P, Mariani MA. Percutaneous coronary inervention versus coronary artery bypass grafting: a Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):831-8. e1-13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.112.
- Andrade PJ, Medeiros, MM, Andrade AT, Lima AA. Coronary Angioplasty versus CABG: review of randomized trials. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):e60-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011001200021
- Andrade PJ, Silva RP, Lima AA, Andrade AT, Rodrigues Sobrinho CR. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass-graft surgery: meta-analysis of prospective clinical trials. *Rev Bras Cardiol*. 2013;25(3):210-7.
- Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1213-22. doi: 10.1056/NEJMoa1412168.
- Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H. Outcomes after percutaneous coronary intervention and bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):999-1009. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.024.
- Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y. Coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. A meta-analysis of individual patient data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2481-2489. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.008.

22. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. Special Articles: 2011 ACCF / AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg.* 2012;114(1):11-45. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182407c25.
23. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AG, Devito FS, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes sobre intervenção percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6 supl 1):1-58.
24. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1969-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx138.



Fatores Associados à Mediastinite Pós-Esternotomia. Caso-Controle

Factors Associated with Post-Sternotomy Mediastinitis. Case-Control Study

Débora Cristine Gomes Pinto, Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto, Flávia Lage Gonçalves, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick, Alessandra Maciel Almeida, Nulma Souto Jentzsch

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Minas Gerais, MG – Brasil

Resumo

Fundamentos: A mediastinite é uma infecção grave pós-esternotomia mediana com prognóstico ruim, mesmo com diagnóstico e tratamento precoces.

Objetivos: Avaliar o perfil dos pacientes submetidos à esternotomia, identificar fatores de risco para o desenvolvimento da mediastinite e avaliar o diagnóstico bacteriológico dos pacientes com esta infecção.

Métodos: Estudo caso-controle realizado em um hospital de Belo Horizonte (MG) com pacientes submetidos à esternotomia mediana entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016. A amostra foi de 65 pacientes, sendo 13 casos e 52 controles (1:4). Na análise estatística, foram adotados os testes *t* de Student, Mann-Whitney e exato de Fisher, além de regressão logística, ao nível de significância de 5%.

Resultados: Houve predominância do sexo masculino (63,1%), e a idade média foi $58,8 \pm 10,3$ anos. A evolução a óbito ocorreu em 9,2% dos pacientes e em 23,1% dos que apresentaram mediastinite. A cirurgia de revascularização do miocárdio foi realizada em 75,4% dos casos. Predominância do sexo masculino, maior tempo de internação, febre pós-cirúrgica, óbitos e maior número de fatores de risco foram características mais observadas nos pacientes que desenvolveram mediastinite. O microrganismo mais encontrado em pacientes com infecção mediastinal foi *Staphylococcus aureus* (30,7%), além de elevada ocorrência de bactérias Gram-negativas (46,2%).

Conclusão: Esforços devem ser concentrados para o controle dos fatores de risco antes do procedimento, além do aprimoramento de medidas que possam diminuir ou eliminar o surgimento da mediastinite, visando à prevenção e ao melhor controle de infecções. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)163-172)

Palavras-chave: Mediastinite / complicações, Esternotomia / mortalidade, Revascularização Miocárdica, *Staphylococcus Aureus*, Fatores de Risco.

Abstract

Background: Mediastinitis is a severe post-median sternotomy infection with poor prognosis, even with early diagnosis and treatment.

Objectives: To evaluate the profile of patients submitted to sternotomy, identify the risk factors for the development of mediastinitis and evaluate the bacteriological diagnosis of patients with this infection.

Methods: Case-control study carried out in a large hospital in Belo Horizonte (MG, Brazil) in patients submitted to median sternotomy, from January 2015 to January 2018. The sample consisted of 65 patients, of which 13 were cases and 52, controls (1:4). For the statistical analysis, Student's *t* test, Mann-Whitney test and Fisher exact test were used, in addition to logistic regression, with a level of significance of 5%.

Results: There was a predominance of males (63.1%), and the mean age was 58.8 ± 10.3 years. Evolution to death occurred in 9.2% of the patients and in 23.1% of those with mediastinitis. Myocardial revascularization was performed in 75.4% of the cases. Predominance of male gender, longer hospitalization time, post-surgical fever and death, and a greater number of risk factors were more frequent characteristics in patients who developed mediastinitis. The most common microorganism found in patients with mediastinal infection was *Staphylococcus aureus* (30.7%), in addition to a high occurrence of Gram-negative bacteria (46.2%).

Conclusion: The results are in accordance with the literature. Efforts should be focused on the control of risk factors prior to the procedure, in addition to improving measures that can decrease or eliminate the onset of mediastinitis, aiming at infection prevention and control. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2)163-172)

Keywords: Mediastinitis; Risk factors; Thoracic surgery; Surgical wound infection.

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

Correspondência: Isabel Cristina Gomes •

Rua José Ferreira da Luz, 44. CEP: 30750-480, Caiçaras, Belo Horizonte, MG – Brasil.
E-mail: icgomes04@yahoo.com.br, isabel.gomes@feluma.org.br

Introdução

A mediastinite é uma infecção grave pós-esternotomia mediana, que acomete os tecidos adjacentes profundos, com evidência clínica e/ou microbiológica do comprometimento do espaço retroesternal, e que pode estar associada à osteomielite do esterno, com ou sem instabilidade.^{1,2} Apresenta incidência de 0,4 a 5% e elevada mortalidade (14 a 47%).³ Mesmo com o diagnóstico e o tratamento precoces, não tem bom prognóstico, sobretudo se houver sepse e outros agravos à saúde.⁴

Os fatores de risco associados à mediastinite são pré-cirúrgicos, cirúrgicos e pós-cirúrgicos.⁵ São considerados fatores pré-cirúrgicos idade avançada, sexo masculino, desnutrição, obesidade, tabagismo, Diabetes Melito (DM) e outras doenças;^{5,6} também o são a Insuficiência Renal Crônica (IRC) e/ou creatinina sérica > 1,5 mg/dL e a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) < 40%.^{7,8}

Os fatores de risco cirúrgicos incluem o tipo de cirurgia (eletiva ou urgência), o tempo cirúrgico prolongado, a Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM) utilizando artérias mamárias bilaterais e a inserção de balão intraórtico.^{9,10} São citadas ainda rotinas como a raspagem dos pelos, e o tempo decorrido entre a tonsura dos pelos e a incisão cirúrgica, além da esterilização dos materiais cirúrgicos e do número de pessoas nas salas de cirurgia.^{10,11} Outras condições apontadas são a profilaxia com antibióticos, complicações intraoperatórias,⁵ uso abusivo de eletrocautério e corticoterapia prévia.^{12,13}

Como fatores de risco pós-cirúrgicos, destacam-se os tempos prolongados de internação hospitalar e de permanência nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sangramento, complicações respiratórias, nefrológicas e gastrointestinais e necessidade de reintervenção cirúrgica, além de traqueostomia e da instabilidade esternal.^{5,9,12,13}

Muitos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento da mediastinite, mas variam entre instituições, revelando a necessidade de estudos em diferentes centros hospitalares. Faz-se necessária ainda a verificação do diagnóstico bacteriológico, em geral, com presença de *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis*, responsáveis por 70 a 80% dos casos.¹⁴

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil dos pacientes submetidos à esternotomia para tratamento de doenças cardíacas e identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de mediastinite, além de avaliar o diagnóstico bacteriológico destes casos.

Métodos

Trata-se de um estudo caso-controle, realizado em um hospital de grande porte em Belo Horizonte (MG), com dados de prontuários em papel, de pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia cardíaca no período de janeiro de 2015 a janeiro de 2016. A amostra foi composta por 65 pacientes, sendo 52 controles, pareados por sexo e idade em uma razão 1:4.

O grupo caso foi composto por pacientes com diagnóstico de mediastinite pós-esternotomia confirmado pelo Serviço de Controle e Infecção Hospitalar e pelo cirurgião responsável. No grupo controle, foram incluídos pacientes submetidos à esternotomia no mesmo período, que não desenvolveram mediastinite.

Foi elaborado um formulário de coleta de dados contendo informações sobre as características do paciente (sexo e idade), condições pré-cirúrgicas (data de internação hospitalar e realização da cirurgia) e fatores de risco pré-cirúrgicos (consumo de álcool, tabagismo, sedentarismo, obesidade, DM, dislipidemia, hipertensão arterial, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC, IRC, insuficiência cardíaca congestiva classe III, acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana e cirurgia cardíaca prévia), além do valor da FEVE. A condição transcirúrgica avaliada foi o tempo de Circulação Extracorpórea (CEC). Em relação ao período pós-cirúrgico, foram avaliados: data de admissão e das altas hospitalar e da UTI; febre (> 38,3°C); creatinina pós-cirúrgica e óbito. Nos casos, foram avaliados também os medicamentos utilizados em caráter profilático e o diagnóstico bacteriológico.

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas como contagens e porcentuais, e as quantitativas foram descritas por meio de média $\pm$ desvio padrão ou mediana $\pm$ distância interquartilica, conforme normalidade dos dados, testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação de médias, foram adotados os testes *t* de Student e Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes, quando adequados. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via teste exato de Fisher. Foi adotado nível de significância de 5%.

O efeito conjunto das variáveis sobre os grupos foi avaliado pelo modelo de regressão logística. As variáveis com $p < 0,20$ na análise bivariada foram incluídas no modelo múltiplo e, para seleção de variáveis, foi adotada

a estratégia *backward*. O modelo final incluiu as variáveis com $p < 0,05$ e a variável idade, mantida por opção dos pesquisadores. Os resultados são apresentados como Razão de Chances (RC) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança. A qualidade do ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. As análises foram realizadas no software livre R versão 3.1.3.

Resultados

A amostra foi composta de 65 pacientes. Houve predominância do sexo masculino (63,1%) com idade média de 58,8 anos ($\pm 10,3$). O tipo de cirurgia mais comum foi a de CRVM (78,5%), seguida por troca valvar (27,4%). A mediana do número de fatores de risco pré-cirúrgicos foi 4 (± 2). Os antibióticos mais utilizados em caráter profilático foram cefuroxima (67,7%) e vancomicina (67,7%). Com relação à cefuroxima, a utilização foi menor nos pacientes que tiveram diagnóstico de mediastinite (Tabela 1). Com relação ao DM, 45,2% dos casos eram diabéticos e 33,3% insulino-dependentes, mas não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

O cateterismo cardíaco prévio foi realizado em 93,8% dos pacientes. Observou-se FEVE mediana de 60 ($\pm 19,3\%$) e tempo mediano de CEC de $80 \pm 40,3$ minutos. O tempo mediano de internação pós-cirúrgica foi 13 dias (± 15), e este tempo foi maior nos pacientes com diagnóstico de mediastinite. O nível mediano de creatinina observado após a cirurgia foi 0,86 mg/dL ($\pm 0,36$), tendo sido significativamente maior no grupo mediastinite. A evolução a óbito ocorreu em 9,2% dos pacientes e em 23,1% dos que apresentaram mediastinite pós-esternotomia.

Não foram observadas diferenças em relação ao sexo e à idade, o que confirma a eficácia do pareamento. Observou-se maior número mediano de fatores de risco pré-cirúrgicos entre os que tiveram diagnóstico de mediastinite, além de maior proporção de pacientes que realizaram CRVM.

O microrganismo mais encontrado no diagnóstico bacteriológico dos pacientes com mediastinite foi o *S. aureus* (30,7%) e houve elevada ocorrência de bactérias Gram-negativas (46,2%) (Tabela 2).

No modelo logístico, observaram-se, como fatores associados à mediastinite: maior tempo de internação pós-cirúrgica, ocorrência de febre pós-cirúrgica e maior número de fatores de risco pré-cirúrgicos. Cada aumento de 1 dia de internação pós-cirúrgica aumentou em 3,2% a

chance de desenvolver mediastinite e, a cada acréscimo de um fator de risco pré-cirúrgico, aumentou esta chance em 57,3%. A ocorrência de febre após a cirurgia aumentou em mais de dez vezes a chance de desenvolver mediastinite (Tabela 3).

Discussão

Este trabalho foi motivado por um estudo de caso-controle realizado na mesma instituição de janeiro de 2005 a janeiro de 2007, com 54 pacientes, com idade média de 59,7 anos, submetidos à esternotomia (18 com mediastinite). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (72,2% para toda a amostra e 66,7% entre os que desenvolveram mediastinite) e 86% foram submetidos à CRVM. A mortalidade foi de 22,2% na amostra e de 33,3% entre os que apresentaram mediastinite.¹⁵ Já os resultados do presente estudo foram semelhantes aos do trabalho anterior com relação à idade, à predominância do sexo masculino e do tipo de cirurgia (CRVM), com maiores proporções entre os que desenvolveram mediastinite. Com relação ao óbito, a mortalidade foi inferior à observada anteriormente, inclusive entre os pacientes que apresentaram mediastinite, mas estes valores ainda continuam elevados, como observado na literatura (14 a 47%).³ O tempo mediano de internação pós-cirúrgica foi maior nos pacientes com diagnóstico de mediastinite, em ambos os estudos, revelando maior gravidade dos casos e impacto nos custos hospitalares. Faz-se necessária a investigação dos fatores responsáveis pelo surgimento desta complicação, visando à prevenção e ao controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, a fim de melhorar a qualidade da assistência e a segurança do paciente, e reduzir custos.

Com relação ao perfil dos pacientes, incidência de mediastinite e mortalidade, Souza et al.,⁴ avaliaram pacientes submetidos à intervenções cirúrgicas entre 1991 e 2000 e verificaram idade média de 51,9 anos, maioria submetida à CRVM (também entre os que desenvolveram mediastinite) e predomínio de pacientes do sexo feminino. A incidência de mediastinite pós-esternotomia foi de 1,6% e a taxa de mortalidade 21,6%. Sá et al.,¹ avaliaram pacientes submetidos à CRVM entre 2007 e 2010, com idade média de 62,14 anos e predominância do sexo masculino. A incidência da mediastinite foi 5,6% e a taxa de mortalidade, 32,1%. Já Magalhães et al.,³ avaliaram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, de 2007 a 2009; a idade média foi 60 anos e a maioria era

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes do estudo

Variáveis	Total (n = 65)	Controles (n = 52)	Casos (n = 13)	Valor de p
Sexo, n (%)				0,526*
Feminino	24 (36,9)	18 (34,6)	6 (46,2)	
Masculino	41 (63,1)	34 (65,4)	7 (53,8)	
Idade, anos	58,8 ± 10,3	58,1 ± 10,4	61,6 ± 9,8	0,265†
Obesidade, n (%)	13 (20)	11 (21,2)	2 (15,4)	1,000*
Número de fatores de risco pré-cirúrgicos	4 ± 2	3 ± 3	4 ± 1	0,056‡
Uso de antibióticos profiláticos, n (%)				
Cefuroxima	44 (67,7)	39 (75)	5 (38,5)	0,019*
Vancomicina	44 (67,7)	36 (69,2)	8 (61,5)	0,742*
Cefazolina	15 (23,1)	9 (17,3)	6 (46,2)	0,059*
Cateterismo prévio§	61 (93,8)	49 (94,2)	12 (92,3)	1,000*
FEVE, %	60 ± 19,3	60 ± 16	54 ± 29	0,300‡
Tipo de cirurgia, n (%)				
CRVM	51 (78,5)	40 (76,9)	11 (84,6)	0,717*
Troca valvar§	17 (27,4)	12 (24,5)	5 (38,5)	0,319*
Mitral	7 (11,3)	4 (8,2)	3 (23,1)	0,153*
Aórtica	6 (9,7)	4 (8,2)	2 (15,4)	0,597*
Dupla troca	4 (6,5)	4 (8,2)	-	0,571*
Retroca valvar§	3 (4,8)	3 (6)	-	1,000*
Mitral	2 (3,2)	2 (4)	-	1,000*
Dupla troca	1 (1,6)	1 (2)	-	1,000*
CRVM + troca valvar	6 (9,7)	3 (6,1)	3 (23,1)	0,100*
Tempo de internação pós-cirúrgica, dias	13 ± 15	12 ± 4,8	40 ± 21	< 0,001‡
Tempo de circulação extracorpórea§, minutos	80 ± 40,3	77,5 ± 43,5	82 ± 18,3	0,770‡
Creatinina pós-cirúrgica, mg/dL	0,86 ± 0,36	0,80 ± 0,32	1,13 ± 2,12	0,004‡
Óbito, n (%)	6 (9,2)	3 (5,8)	3 (23,1)	0,089*

Testes referentes aos valores de p: * teste exato de Fisher; † t de Student para amostras independentes; ‡ Wilcoxon Mann-Whitney; § a variável apresenta missings. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica.

do sexo masculino. A CRVM foi realizada em 76,2% dos pacientes que desenvolveram a mediastinite; apenas 2,3% dos pacientes desenvolveram mediastinite pós-esternotomia e 33% foram a óbito.

Resultados semelhantes foram observados em estudos realizados no Brasil: Guaragna et al.,⁸ avaliaram pacientes

submetidos à cirurgia cardíaca, de 1997 a 2000. A maioria era do sexo masculino (também no grupo mediastinite; 71,1%). A incidência de mediastinite foi 2,9% e a taxa de mortalidade, 15,8%. Ainda, estudo realizado de 1996 a 2007 em pacientes submetidos à CRVM apresentou incidência de mediastinite de 3,3% e taxa de mortalidade

Tabela 2 – Microrganismos encontrados no diagnóstico bacteriológico dos pacientes com mediastinite

Microrganismo	n = 13 n (%)
Gram-positivos	6 (46,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (30,7)
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo	1 (7,7)
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo, <i>Streptococcus agalactiae</i> *	1 (7,7)
Gram-negativos	6 (46,2)
<i>Enterobacter</i> sp	1 (7,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (7,7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (7,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	1 (7,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (7,7)
<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1 (7,7)
Sem informação	1 (7,7)

* Pacientes com mais de um microrganismo.

Tabela 3 – Variáveis associadas à ocorrência de mediastinite

Variáveis	RC (n = 65)	IC95% RC (n = 52)	Valor de p*
Intercepto	0,008	(4,3e ⁻⁵ -0582)	0,042
Idade	0,997	(0,918-1,086)	0,952
Tempo de internação pós-cirúrgica, dias	1,032	(1,008-1,067)	0,019
Febre			
Não	-	-	-
Sim	10,316	(2,124-61,738)	0,005
Número de fatores de risco	1,573	(0,978-2,640)	0,065

Os valores de p referem-se aos testes de significância dos coeficientes da regressão. Teste Hosmer-Lemeshow: p = 0,620 (não rejeição da adequação do modelo).
RC = razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

de 6%.⁶ Outro estudo realizado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, de 2007 a 2009, teve 68,5% da amostra submetida à CRVM e 31,5% à troca valvar. A idade média foi de 59,9 anos e a maioria foi do sexo masculino. A incidência da mediastinite pós-esternotomia foi de 1,3%, e a mortalidade foi de 42,8%.¹⁶

Estudo realizado no Reino Unido avaliou pacientes submetidos à CRVM, de 1999 a 2009. A idade média foi 67 anos e 77,3% eram do sexo masculino. A incidência dos pacientes que desenvolveram mediastinite

pós-esternotomia foi de 0,59%. A mortalidade foi maior nos pacientes que tiveram mediastinite.¹⁷

Com relação ao perfil dos pacientes descritos nestes estudos,^{1,3,4,6,8,15-17} a maioria era do sexo masculino, a idade média girou em torno de 52 a 67 anos, e a CRVM foi a cirurgia mais realizada. Resultados semelhantes foram observados em ambos os estudos realizados na instituição aqui citados, ou seja, este estudo e em Coelho et al.,¹⁵ com relação ao sexo, à idade média e ao tipo de cirurgia.

O paciente do sexo masculino tem maior propensão ao desenvolvimento de mediastinite, sendo inclusive considerado um fator de risco independente para seu desenvolvimento.^{18,19} Um dos mecanismos prováveis se relaciona com os aspectos anatômicos do homem (folículos pilosos na região da esternotomia), favorecendo o crescimento e a infecção bacteriana. Guaragna et al.,⁸ verificaram tal relação: a maioria dos pacientes que desenvolveu mediastinite era do sexo masculino. No presente estudo, não foi possível avaliar esta relação, pois o sexo foi utilizado para pareamento dos controles.

Com relação ao tipo de cirurgia, a correlação entre CRVM e o desenvolvimento de mediastinite é bem documentada na literatura. Foram mencionados mais de 80% dos casos da infecção como complicação associada à cirurgia.³ Estudos de Souza et al.,⁴ Sá et al.,¹ e Magalhães et al.,³ verificaram esta relação, assim como observado neste estudo em que a CRVM, além de ter sido a cirurgia mais realizada, apresentou maior proporção de pacientes com mediastinite, apesar da não apresentar diferença estatística.

A incidência de mediastinite nos estudos avaliados, como descrito na diretriz da *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA),¹¹ encontra-se entre 0,4 e 4,0%. Neste estudo, não foi possível avaliar a incidência de mediastinite, devido ao delineamento utilizado. No entanto, nos estudos de coorte, a menor incidência de mediastinite foi observada no estudo de Ariyaratnam et al.,¹⁷ realizado no Reino Unido. Estudos conduzidos no Brasil apresentaram incidência variando de 1,3 a 3,3%,^{3,4,6,8,16} com exceção de Sá et al.,¹ que apresentaram incidência de 5,6%. Os autores justificam a elevada incidência por terem considerado todos os tipos de cirurgias cardíacas, inclusive CRVM, segundo eles associada à maior risco de mediastinite. Outros estudos,^{1,3,4} também verificaram associação entre CRVM e risco aumentado de mediastinite, mas demonstraram incidência dentro do limite apontado pela diretriz da ACC/AHA.¹¹ Com relação à mortalidade, altos índices têm sido descritos na literatura, com dados variando entre 14 e 47%.³ Em estudos brasileiros de pacientes que realizaram cirurgias cardíacas, observaram-se taxas de mortalidade de 15,8 a 42,8%.^{1,3,4,6,8,15} Foram observadas, em estudo internacional, taxas mais baixas de mortalidade (9,1%),¹⁷ porém mais elevadas nos pacientes que desenvolveram mediastinite,¹⁷ tal como neste estudo. Esta variação sugere que tanto a incidência da mediastinite quanto a mortalidade possam estar relacionadas com a instituição

avaliada, podendo ser influenciadas pela rotina da instituição, pelo uso de antimicrobianos profiláticos ou pela padronização de técnicas assépticas.

Com relação aos fatores de risco pré-operatórios, neste estudo, não foram observadas diferenças significativas quando os fatores foram avaliados isoladamente, assim como no estudo anterior realizado nesta mesma instituição.¹⁵ Porém, no modelo de regressão logística, maior chance de desenvolver mediastinite foi atribuída ao maior número de fatores de risco pré-operatórios. Cada acréscimo de fator de risco aumentou a chance de ter mediastinite em 57,3%.

Revisão da literatura buscou identificar os fatores de risco relacionados à ocorrência de mediastinite pós-esternotomia em pacientes adultos submetidos à CRVM. Os principais fatores de risco identificados foram idade acima de 65 anos, DM, obesidade, DPOC e reintervenção cirúrgica.²⁰

Tiveron et al.,¹⁶ verificaram os fatores de risco pré-operatórios em pacientes (maioria submetida à CRVM) e ocorrência de mediastinite, e identificaram balão intra-aórtico, hemodiálise e intervenção vascular extracardíaca. Já Oliveira e Paula,²¹ encontraram DM, tempo de internação superior a 7 dias no pré-operatório, tabagismo e obesidade. Guaragna et al.,⁸ por sua vez, avaliaram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, e os fatores de risco pré-operatórios foram: obesidade, DM, DPOC, cirurgia cardíaca prévia, tabagismo e sexo – sendo fatores de risco independentes (obesidade, DPOC e DM), mesmo quando analisados por sexo e idade.

Estudo realizado em pacientes submetidos à CRVM apresentaram fatores de risco pré-operatórios independentes relacionados à mediastinite, como DM, obesidade e tabagismo.¹ Em estudo realizado no Reino Unido,¹⁷ foram listados os seguintes fatores: idade, índice de massa corporal, DM e DPOC.

Muitos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de mediastinite pós-cirurgia cardíaca. No entanto, tem-se percebido não haver consenso definido sobre os mais importantes associados à mediastinite, e nem se cada fator pode ser considerado um preditor independente de risco no pós-operatório. De maneira geral, os estudos apenas descrevem os principais fatores de risco associados à doença em diferentes serviços de saúde.²²

Estudos realizados em diferentes serviços de saúde^{1,8,17,21} apresentaram resultados semelhantes aos observados na revisão de literatura,²⁰ que apontou idade, DM, obesidade,

reintervenção cirúrgica e DPOC como os principais fatores de risco relacionados à ocorrência de mediastinite em pacientes adultos submetidos à CRVM. A DPOC foi identificada como fator de risco relacionado à mediastinite em Ariyaratnam et al.,¹⁹ e Guaragna et al.,⁸ que ressaltam que pacientes com DPOC são mais suscetíveis à infecção da ferida operatória, devido à hipoxemia tecidual e à necessidade de corticoterapia no pré e/ou pós-operatório, facilitando o aparecimento de infecções.

Outro fator de risco relacionado à mediastinite diz respeito à obesidade, embora apresente resultados controversos em cirurgias cardíacas.²³ Pacientes obesos podem apresentar pior evolução quando submetidos a cirurgias de grande porte. A obesidade pode prejudicar a cicatrização da ferida operatória, devido ao rompimento das suturas cirúrgicas, facilitando a invasão bacteriana do sítio cirúrgico.²³⁻²⁵ Isto se deve à propagação de altas forças mecânicas de tração lateral nas bordas da pele da incisão, quando na posição supina, bem como à dobradura da pele do terço distal da incisão cirúrgica na região inframamária (área de ampla colonização de microrganismos), quando na posição sentada.²⁶ Sendo a obesidade um fator de risco modificável, é importante que medidas para redução de peso sejam adotadas no pré-operatório. Além disto, deve-se considerar que a obesidade pode dificultar o ajuste de doses de antibiótico à massa corporal, levando, conseqüentemente, à baixa concentração tecidual do antibiótico.^{27,28} Neste estudo, não foi observada a relação entre obesidade e mediastinite ($p = 1,000$).

Dois estudos,^{1,8} demonstraram obesidade e DM associadas à ocorrência de mediastinite pós-esternotomia. Estudo multicêntrico, denominado *Parisian Mediastinitis Study Group*,²⁹ também verificou tal associação, além de verificar que a obesidade foi o único fator de risco independente para mediastinite. No que tange à DM, Ledur et al.,³⁰ afirmam que níveis elevados de glicose têm sido associados com aumento do processo inflamatório, levando ao aumento significativo de infecção e de disfunção de órgãos.³⁰ Tabagismo, principalmente associado à DPOC, tem sido também considerado um dos fatores de risco associado à mediastinite.⁶ Alguns autores¹ verificaram o tabagismo como fator de risco independente para o desenvolvimento de mediastinite.

Considerando as variáveis trans e pós-cirúrgicas, também foi demonstrado não haver consenso sobre os fatores de risco associados à mediastinite. O aumento no tempo de internação pós-cirúrgica e a ocorrência de febre após a cirurgia foram mais comuns em pacientes

com mediastinite. O nível médio de creatinina também foi considerado fator de risco independente e maior nos pacientes com diagnóstico de mediastinite. Outros fatores de risco transoperatórios e pós-cirúrgicas, como uso de artérias torácicas internas pediculadas e CRVM com CEC, também já foram mencionados na literatura,¹ além de ponte mamária quando associada à obesidade.⁸ No entanto, neste estudo, não foi observada diferença entre os grupos com relação ao tempo de CEC ($p = 0,770$).

O período transoperatório de cirurgia cardíaca é crítico, devido à sua complexidade e aos procedimentos a ela inerentes, como CEC e tempo intraoperatório prolongado. Vários fatores influenciam no surgimento de infecção na ferida operatória, como procedimentos invasivos e defesa primária insuficiente provocada pelo trauma cirúrgico e pela CEC, que, por sua vez, acarreta alterações fisiológicas no sistema imunológico, especialmente pelo uso da hipotermia e hemodiluição, predispondo ao aparecimento de infecções.³¹ Profissionais da saúde devem estar atentos e preparados para intervir em situações de desequilíbrio no volume de líquidos, troca de gases prejudicada, alterações da proteção por conta da inibição do sistema de coagulação com a heparinização sistêmica e sequestro de leucócitos da circulação.³²

Quanto ao diagnóstico bacteriológico, neste estudo, em pacientes com mediastinite, a mais prevalente entre as bactérias Gram-positivas foi *S. aureus* (30,7%). Foi também observada elevada ocorrência de bactérias Gram-positivas (46,2%). Estudos realizados no Brasil indicam *S. aureus* como agente causal predominante na mediastinite. Estudos internacionais têm demonstrado uma predominância de *S. epidermidis* e uma variedade de bactérias Gram-positivas em 40% dos casos.³³

Infecções por fungos são pouco frequentes.³⁴ *S. aureus* e *S. epidermidis* são responsáveis por 70 a 80% dos casos.³⁵ A presença de *S. aureus* faz com que as infecções apresentem um curso clínico rápido e características mais agressivas; assim, sua eliminação e os cuidados requeridos pela equipe cirúrgica durante o período pré-operatório são de suma importância. Em Gib et al.,³⁶ que realizaram um estudo em pacientes com mediastinite pós-operatória, *S. aureus* também foi o microrganismo mais prevalente (58,1%) dos casos. O mesmo foi observado por Sá et al.,⁵ que avaliaram os prontuários de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular de 2007 a 2009. A cultura do exsudato foi positiva em 84% dos casos de mediastinite, sendo *S. aureus* o patógeno mais observado (28,8%).

Também Souza et al.,⁴ que avaliaram prontuários de pacientes submetidos à cirurgias cardíacas entre 1991 e 2000, verificaram *S. aureus* como o microrganismo mais frequentemente isolado na ferida operatória (46,0%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (21,6%) e *S. epidermidis* (8,1%). Os casos com isolamento de *S. epidermidis* desenvolveram mediastinite crônica.

Charbonneau et al.,³⁷ realizaram estudo em pacientes com mediastinite pós-cirurgia cardíaca internados em UTI, de 2000 a 2008, em dois hospitais na França, e verificaram que 309 pacientes desenvolveram mediastinite pós-esternotomia, sendo 29,4% com bactérias Gram-positivas. A presença de bactérias Gram-positivas foi associada a falhas de drenagem, infecção secundária, necessidade de ventilação mecânica prolongada e/ou uso de vasopressores.

Várias são as possibilidades de portas de entrada para agentes patogênicos nos pacientes submetidos à cirurgia torácica ou cardíaca, como comprometimento da irrigação do esterno com utilização de artérias torácicas internas durante a revascularização do miocárdio, utilização de próteses em contato com a corrente sanguínea, debilidade orgânica e, em alguns casos, precária condição hemodinâmica nos pós-operatório dos pacientes, ocasionando baixa debilidade no sistema imunológico, principalmente nos pacientes diabéticos, idosos e/ou com grave disfunção do miocárdio.^{10,38}

Assim, medidas preventivas³⁹ são fundamentais para evitar a colonização do paciente por microrganismos, como reduzir ao máximo o tempo de internação hospitalar, principalmente antes da cirurgia, evitando a colonização por microrganismos selecionados do ambiente hospitalar; realizar assepsia rigorosa do paciente; utilizar o mínimo possível o eletrocautério na diérese; manipular cuidadosamente os tecidos; evitar ao máximo o trauma cirúrgico do esterno; fazer hemostasia rigorosa; orientar periodicamente a equipe e avaliar os equipamentos utilizados no centro cirúrgico ou na UTI; além de manipular adequadamente os drenos, os cateteres e os curativos operatórios.

Este estudo teve como limitações o curto período de avaliação de uma infecção com baixa prevalência, o que resultou no registro de poucos casos. A utilização de dados de prontuários em papel pode apresentar fragilidades como *missings* e imprecisão de informações. Além disto, o estudo foi realizado com dados de um único hospital, não sendo uma amostra representativa do Estado de Minas Gerais.

Conclusão

Muitos fatores de risco têm sido associados com o desenvolvimento de mediastinite pós-cirurgia cardíaca. No entanto, tem-se percebido não haver consenso definido sobre os mais importantes associados à mediastinite e também se cada fator pode ser considerado um preditor independente de risco para mediastinite no pós-operatório.

Neste estudo observou-se predominância do sexo masculino, idade média de 58,8 anos e cirurgia de revascularização do miocárdio como o tipo cirúrgico mais comum, estando de acordo com os achados da literatura. As características dos pacientes que tiveram diagnóstico de mediastinite foram maior proporção de homens, maior realização de cirurgia de revascularização do miocárdio e maior ocorrência de óbito. Com relação aos fatores de risco, foram observados: maior número médio de fatores de risco pré-cirúrgicos, maior tempo de internação e maior ocorrência de febre pós-cirurgia. O microrganismo mais frequentemente observado em pacientes com mediastinite foi *Staphylococcus aureus*, e a presença de bactérias Gram-positivas foi elevada.

Os resultados apontam a necessidade de investigação dos fatores responsáveis pelo surgimento desta complicação, visando à prevenção e ao controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, para melhorar a qualidade da assistência e a segurança do paciente. Esforços devem ser concentrados para o controle dos fatores de risco antes do procedimento, além do aprimoramento de medidas que possam diminuir ou eliminar o surgimento da complicação, com vistas à prevenção e ao controle de infecções relacionadas à assistência à saúde. Para tanto, é necessário treinamento das equipes de saúde para o controle dos fatores de risco associados à mediastinite, além do reforço das medidas preventivas, para evitar a colonização do paciente por microrganismos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinto DCG, Jentzsch NS. Obtenção de dados: Pinto DCG, Gonçalves FL, Jentzsch NS. Análise e interpretação dos dados: Pinto DCG, Bahia Neto AFC, Gomes IC, Sternick EB, Almeida AM, Jentzsch NS. Análise estatística: Gomes IC, Almeida AM. Redação do manuscrito: Pinto DCG, Bahia Neto AFC, Almeida AM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Pinto DCG, Bahia Neto AFC, Gomes IC, Sternick EB, Almeida AM, Jentzsch NS. Supervisão / como investigador principal: Almeida AM.

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 Débora Cristine Gomes Pinto pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Aprovação Ética e consentimento informado

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário São José/Faculdade Ciências Médicas, em Belo Horizonte (MG), sob o número CAAE 36416014.1.0000.5134.

Referências

- Sá MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, et al. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(1):27-35. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382011000100008>.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC / NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. Erratum in: *Am J Infect Control*. 2008;36(9):655.
- Magalhães MG, Alves LM, Alcantara LF, Bezerra MM. Post-operative mediastinitis in a Heart Hospital of Recife: contributions for nursing care. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(4):865-71. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000400012>.
- Souza VC, Freire AN, Tavares-Neto J. Mediastinite pós-esternotomia longitudinal para cirurgia cardíaca: 10 anos de análise. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2002;17(3):266-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382002000300012>.
- Sá MP, Silva DO, Lima EN, Lima Rde C, Silva FP, Rueda FG, et al. Postoperative mediastinitis in cardiovascular surgery: analysis of 1038 consecutive surgeries. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(1):19-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382010000100008>.
- Magedanz EH, Bodanese LC, Guaragna JC, Albuquerque LC, Martins V, Minossi SD, et al. Risk score elaboration for mediastinitis after coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(2):154-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382010000200005>.
- Dorneles CC, Bodanese LC, Guaragna JC, Magnan FE, Coelho JC, Borges AP, et al. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(2):222-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382011000200012>.
- Guaragna JC, Facchi LM, Baião CG, Cruz IB, Bonadese LC, Albuquerque L, et al. Predictors of mediastinitis after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(2):165-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382004000200011>.
- Colombier S, Kessler U, Ferrari E, von Segesser LK, Berdajs DA. Influence of deep sternal wound infection on long-term survival after cardiac surgery. *Med Sci Monit*. 2013;19:668-73. doi: 10.12659/MSM.889191.
- Gelape CL. Surgical wound infection following heart surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(1):e3-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007001300013>.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology / American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1262-347. PMID: 10520819.
- Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):2004-7. PMID: 11156110.
- Tarelli G, Maugeri R, Pedretti R, Grossi C, Ornaghi D, Sala A. [The use of bilateral mammary artery in myocardial revascularization. The risk factors emergent from a multivariate analysis conducted on 474 patients]. *G Ital Cardiol*. 1998;28(11):230-7. PMID: 9866800.
- ElOakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(3):1030-6. doi: 10.1016/0003-4975(95)01035-1.
- Coelho RP. Mediastinite pós-cirurgia cardíaca em pacientes operados na Santa Casa de Belo Horizonte de 2005 a 2007. [Dissertação]. Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG); 2009.
- Tiveron MG, Fiorelli AI, Mota EM, Mejia OAV, Brandão CM, Dallan LA, et al. Preoperative risk factors for mediastinitis after cardiac surgery: analysis of 2768 patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):303-10. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120035>.
- Ariyaratnam P, Bland M, Loubani M. Risk factors and mortality associated with deep sternal wound infections following coronary bypass surgery with or without concomitant procedures in a UK population: a basis for a new risk model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(5):543-6. doi: 10.1510/icvts.2010.237883.
- Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102(3):342-6. PMID: 1881174.
- Seyfer AE, Shriver CD, Miller TR, Graeber GM. Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries. *Surgery*. 1988;104(5):899-904. PMID: 3187903.
- Silva QC, Canini SR, Silveira RC, Dessotte CA, Campos FR. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery: an integrative review. *REME - Rev Min Enferm*. 2015;19(4):1015-22. doi: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20150076>.
- Oliveira EM, Paula JB. Fatores associados à infecção de sítio cirúrgico em pacientes idosos submetidos à cirurgia cardíaca com esternotomia. *Saúde (Santa Maria - RS)*. 2014;40(1):37-44.
- Sampaio DT, Alves JC, Silva AF, Lobo Jr NC, Simões D, Faria W, et al. Mediastinitis after cardiac surgery: treatment using omental flap. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2000;15(1):23-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382000000100004>.

23. Ascione R, Angelini GD. Is obesity still a risk factor for patients undergoing coronary surgery? *Ital Heart J*. 2003;4(12):824-8. PMID: 14976845.
24. Lin M, Pan S, Wang J, Hsu R, Wu FL, Chen Y, et al. Prospective randomized study of efficacy of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infection after coronary artery bypass graft. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(10):619-26. doi: 10.1016/j.jfma.2011.08.003.
25. van Wingerden JJ, Lapid O, Boonstra PW, de Molc BA. Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection. *Interact CardiovascThorac Surg*. 2011;13(2):179-88. doi: 10.1510/icvts.2011.270652.
26. Grauhan O, Navasardyan A, Hofmann M, Müller P, Hummel M, Hetzer R. Cyanoacrylate-sealed Donati suture for wound closure after cardiac surgery in obese patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(6):763-7. doi: 10.1510/icvts.2010.247965.
27. Diez C, Koch D, Kuss O, Silber RE, Friedrich I, Boergermann J. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2007 May 20;2:23-8. doi: 10.1186/1749-8090-2-23.
28. Ennker IC, Malkoc A, Pietrowski D, Vogt PM, Ennker J, Albert A. The concept of negative pressure wound therapy (NPWT) after poststernotomy mediastinitis - a single center experience with 54 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2009 Jan 12;4:5. doi: 10.1186/1749-8090-4-5.
29. Parisian Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(6):1200-7. PMID: 8642821.
30. Ledur P, Almeida L, Pellanda LC, Schaan BD. Predictors of infection in post-coronary artery by-pass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(2):190-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382011000200008>.
31. Campos YA. A circulação extracorpórea como fator predisponente da infecção hospitalar. Rio de Janeiro: Hospital Santa Tereza de Petrópolis (Cirurgia Cardíaca); 2006.
32. Almeida AR, Guedes MV. Nature, classification and nursing interventions for patients with mediastinitis. *Rev Bras Enferm*. 2008;61(4):470-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672008000400012>.
33. Sjögren J, Malmjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(6):898-905. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.09.020.
34. Marques RL, Arnoni AS, Dinkhuysen JJ, Abdulmassih Neto C, Souza LC, Paulista PP. Management of sternum dehiscence in the postoperative period after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1990;5(2):125-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76381990000200009>.
35. Santos FC, Carvalho EL, Miaello PC, Santos DF, Neto AT, Paulista PP. Mediastinite [revisão]. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2007;9(2):6-9.
36. Gib MC, Alvarez JS, Wender OC. Mediastinitis: mortality rate comparing single-stage surgical approach and preconditioning of wound. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(2):200-7. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20130029>.
37. Charbonneau H, Maillet JM, Faron M, Mangin O, Puymirat E, Le Besnerais P, et al. Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(3):197-202. doi: 10.1111/1469-0691.12369.
38. Melo CB, Sarmento PA, Imaeda CJ, Daud DF, Hasimoto FN, Leão LE. Descending necrotizing mediastinitis: minimally invasive thoracic surgical treatment. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):812-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000600019>.
39. Sampaio DT, Alves JCR, Silva AF, Lobo Jr NC, Simões D, Faria W, et al. Mediastinitis after cardiac surgery: treatment using omental flap. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2000;15(1):23-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382000000100004>.





Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

Nome do associado SBC: Seu Nome
Filiação: 212351354
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354

Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube

ARTIGO DE REVISÃO

Cardiomiopatia da Doença de Chagas

Chagas Disease Cardiomyopathy

Marcus Vinicius Simões, Minna Moreira Dias Romano, André Schmidt, Káryta Suely Macedo Martins, José Antonio Marin-Neto

Divisão de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) é resultante de miocardite fibrosante focal de baixa intensidade, mas incessante, causada pela infecção persistente do *T. cruzi*, associada à inflamação mediada por mecanismos imunes adversos. Cerca de 30% dos infectados desenvolvem, ao longo da vida, a forma crônica cardíaca da doença de Chagas com manifestação clínica proteiforme, que pode incluir morte súbita, sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos, arritmia e sintomas anginoides. A morte súbita e a progressão da insuficiência cardíaca (IC) são os mecanismos mais comuns de óbito nesta condição. Os aspectos prognósticos mais relevantes são sintomas de IC avançada (CF III/IV da NYHA), cardiomegalia, disfunção sistólica do VE e taquicardia ventricular não sustentada. A prevenção dos eventos cardioembólicos é aspecto importante no manejo dos pacientes com CCDC. Agentes anticoagulantes orais devem ser indicados para pacientes com risco elevado, conforme a presença de um conjunto de fatores de risco: disfunção sistólica do VE, aneurisma apical, alteração da repolarização ventricular ao ECG e idade avançada. O tratamento da IC na CCDC segue os mesmos princípios aplicados à IC secundária à cardiomiopatia dilatada de outras etiologias.

Introdução

A doença de Chagas (DC) é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*, que causa uma

Palavras-chave

Cardiomiopatias, Cardiomiopatia Chagásica, *Trypanosoma Cruzi*, Doença de Chagas, Insuficiência Cardíaca.

miocardite aguda e, posteriormente, uma miocardite crônica fibrosante, de baixa intensidade e incessante, que produz dano miocárdico progressivo e resulta tardiamente na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC). O acometimento cardíaco da doença, na fase crônica, envolve relevante morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de cardiomiopatia não-isquêmica na América Latina.

Epidemiologia

O ciclo de transmissão da Doença de Chagas apoia-se no vetor triatomíneo como principal transmissor. Porém, após diversas campanhas nacionais e iniciativas de âmbito multinacional, a transmissão por este meio encontra-se parcialmente controlada. Em 2006, o Brasil recebeu da Organização Mundial de Saúde (OMS) certificado de erradicação da transmissão da doença pelo mais relevante vetor domiciliado, o *Triatoma infestans*.^{1,2} Isto, de forma alguma, representa a erradicação da doença – alvo inerentemente inalcançável – a qual continua acontecendo por meio de surtos mediados por outros mecanismos de transmissão como, por exemplo, a via oral. No período de 1975 a 1995, o programa de controle da doença do Cone Sul detectou redução de 89% das transmissões da mesma.³ As taxas de mortalidade secundárias à DC também já foram reduzidas em 75% desde a década de 1990.⁴

Todavia, a OMS ainda estima em 300.000 o número de novos casos por ano na América Latina e acredita que existam 8 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo. A CCDC é considerada um sério problema de saúde pública nas áreas endêmicas da América Latina, representando uma das maiores causas de insuficiência cardíaca e morte súbita. Atualmente, graças à globalização

Correspondência: Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões, MD, PhD

Centro de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 3900 Bandeirantes Avenue, Ribeirão Preto, SP – Brasil

e-mail: msimoes@fmrp.usp.br

e às correntes migratórias, é também uma doença emergente em países não endêmicos, como Estados Unidos da América, Canadá, Espanha, França, Suíça, Itália, Japão, e outros países da Ásia e da Oceania.^{1,5,6}

História natural e estágios evolutivos

A história natural da DC compreende fases aguda e crônica. A maioria dos pacientes com doença aguda são assintomáticos ou têm apenas sintomas leves e inespecíficos de uma síndrome infecciosa, sendo raro um quadro de miocardite ou meningoencefalite sintomática. Assim que a fase aguda se abate, em geral após 4 a 8 semanas, os pacientes evoluem para a fase crônica, que inclui duas formas de doença: uma forma indeterminada (latente ou pré-clínica), e uma forma determinada, ou com expressão clínica, que se subdivide em cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva. Pode também acontecer evolução direta da fase aguda para a fase crônica, sem que ocorra uma forma indeterminada, em 5 a 10% dos casos.⁷ A doença crônica também pode ser reativada, apresentando-se como doença aguda (reagudizada), em indivíduos com imunossupressão natural (por doença como a *AIDS*, ou iatrogenicamente (e.g. em transplantados de órgãos sólidos). A figura 1 representa a evolução natural da doença.

A forma indeterminada compreende os pacientes com evidências de infecção pelo *T. cruzi* (testes sorológicos positivos, baseados na presença de anticorpos antiparasitários circulantes), mas sem manifestações clínicas de doença cardíaca ou do trato digestório. Cerca de 30 a 50% dos pacientes com a forma indeterminada, que usualmente pode durar de 10 a 30 anos, desenvolverão a CCDC ao longo de suas vidas.⁸ A CCDC não só é a mais frequente das manifestações, como também a mais grave, com grau de morbidade alcançando níveis de 30%.^{9,10}

Considerando-se ainda que a evolução tardia da CCDC envolve o aparecimento de um quadro clínico de cardiomiopatia dilatada, com disfunção ventricular esquerda global e de síndrome de insuficiência cardíaca, a Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica adotou uma classificação para a disfunção ventricular esquerda da doença de Chagas, que espelha a gradação dos estágios evolutivos da insuficiência cardíaca adotada nas diretrizes internacionais para esta síndrome. Dessa forma, a fase crônica da CCDC pode ser classificada em 5 estágios evolutivos (A, B1, B2, C e D) de disfunção ventricular esquerda (quadro 1).

Etiopatogenia

Na fase aguda, o dano orgânico é nitidamente associado à infestação e multiplicação parasitária no miocárdio, além de outros tecidos comumente acometidos como o sistema nervoso e aparelho digestivo. A linfadenopatia e o aumento do baço e fígado devem-se à reação imunológica sistêmica e correlacionam-se com a elevada parasitemia.

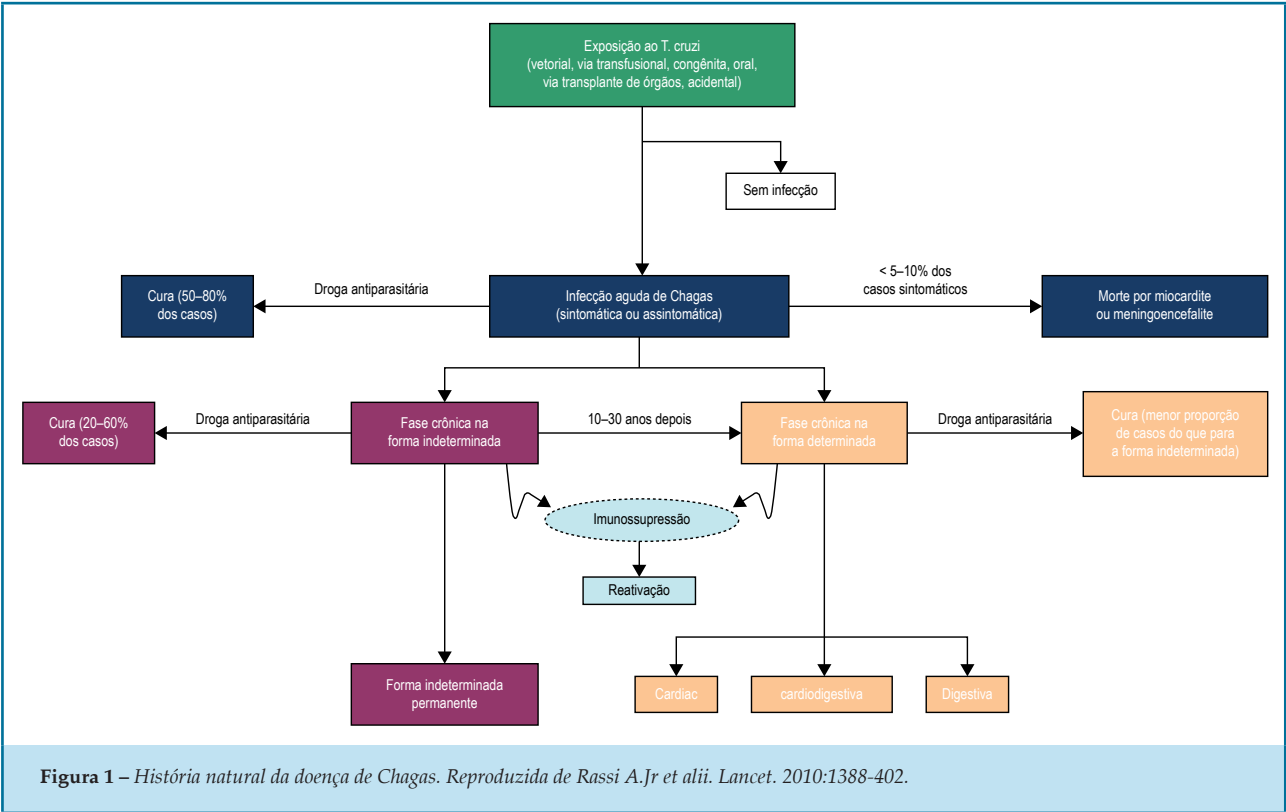
Com a remissão da parasitemia e das reações inflamatórias sistêmicas, o paciente adentra a fase crônica da doença, em que se acredita que, desde a forma indeterminada, ocorra um processo de miocardite focal de baixa intensidade, mas incessante, que causa destruição de fibras e fibrose reparativa miocárdica progressivas. Isso provoca dano miocárdico cumulativo, e resulta tardiamente em um quadro de cardiomiopatia dilatada, usualmente acompanhada de arritmias graves, complicações tromboembólicas e morte súbita em elevada proporção dos casos. Acredita-se que a miocardite crônica da doença de Chagas deva-se a dois processos patogênicos principais: dano miocárdico, associado diretamente à inflamação, causada por parasitismo de fibras cardíacas, em múltiplos focos, mas de baixa intensidade; e à agressão miocárdica causada por reação imune adversa direcionada e continuamente alimentada, pela reiterada apresentação de antígenos vinculada ao parasitismo cardíaco persistente.

Adicionalmente, há evidências para apoiar a noção de que existam ainda dois mecanismos auxiliares e amplificadores da lesão miocárdica: distúrbios da perfusão miocárdica pela presença de anormalidades da microcirculação coronária e anormalidades da inervação autonômica cardíaca (Figura 2).¹¹

Fase aguda

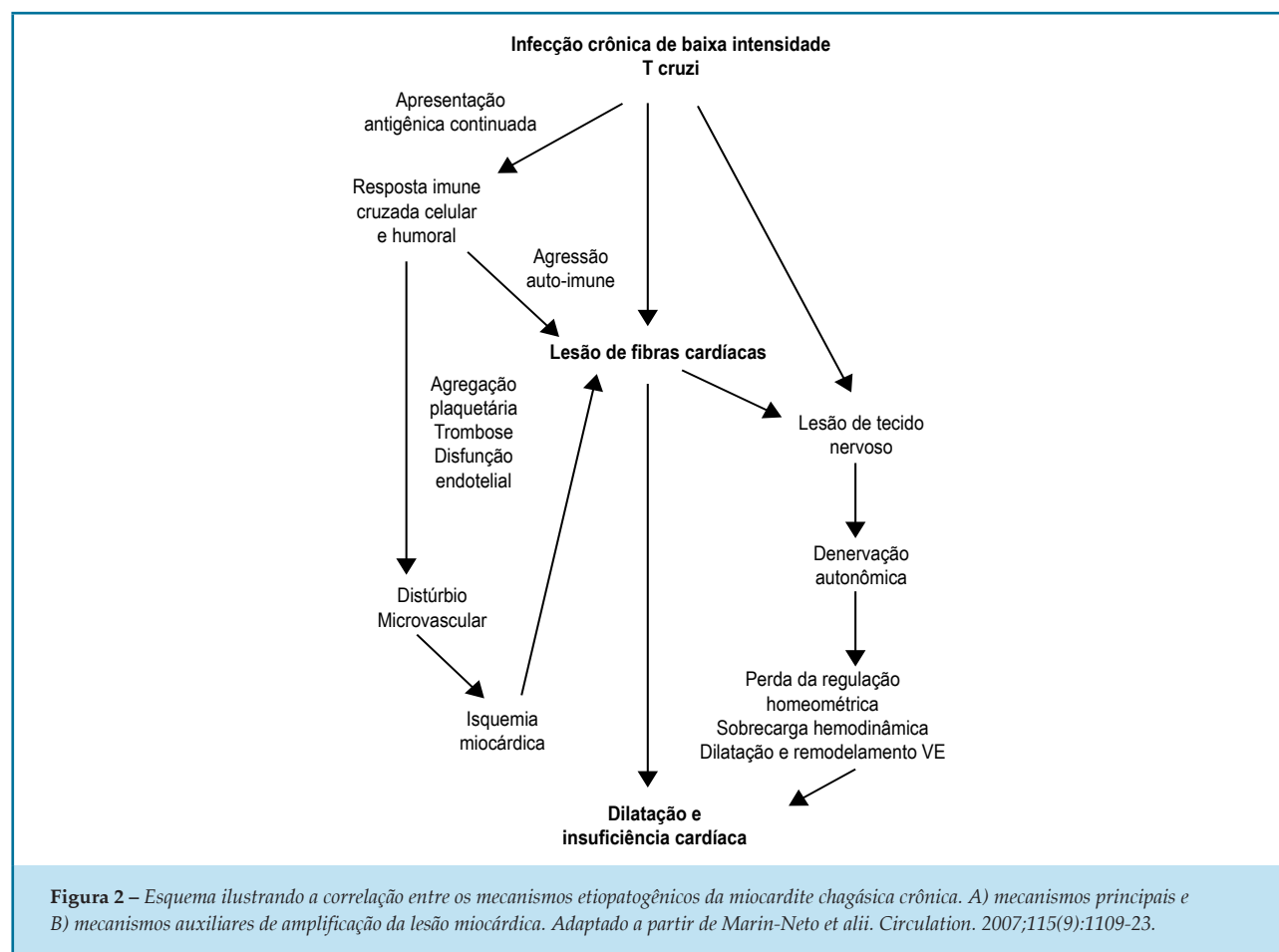
Sinais e sintomas

A fase aguda se inicia após período de incubação geralmente de 1-4 semanas após a exposição ao *T. cruzi*. As lesões conhecidas como "chagomas", incluindo o típico (mas não específico) sinal de Romaña, decorrem de edema de mucosa ou cutâneo no local da inoculação. A maioria dos pacientes apresenta-se assintomática ou manifesta sintomas sistêmicos infecciosos (febre, hepato-esplenomegalia, diaforese, mialgia), acompanhados por alterações laboratoriais igualmente não específicas, principalmente leucocitose, com linfocitose absoluta. Uma minoria dos



Quadro 1 – Classificação clínica da disfunção ventricular esquerda na cardiopatia da doença de Chagas (apud Andrade J et alii)					
Fase aguda	Fase crônica				
	Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
	A	B1	B2	C	D
Pacientes com quadro compatível com Doença de Chagas aguda	Pacientes sob risco de desenvolver ICC. Possuem sorologia positiva, não têm cardiopatia estrutural ou sintomas de ICC. Também não têm alterações digestivas	Pacientes com cardiopatia estrutural, evidenciada por alterações eletrocardiográficas, mas com função ventricular global normal e sem sinais e sintomas atuais ou prévios de ICC	Pacientes com cardiopatia estrutural, caracterizada por disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de ICC	Pacientes com disfunção ventricular e com sintomas prévios ou atuais de ICC. (NYHA, I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de ICC em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas

pacientes exibe um quadro clínico de miocardite, com sinais e sintomas semelhantes às miocardites de outras causas: dispneia, fadiga e outros comemorativos de insuficiência cardíaca. Nestes casos, o ECG pode mostrar taquicardia sinusal, batimentos ectópicos ventriculares, baixa voltagem dos complexos QRS, bloqueios de ramo, alterações difusas da repolarização ventricular, bloqueio A-V de primeiro grau ou mais avançado. A radiografia do tórax pode mostrar aumento do índice cardiotorácico nos casos mais graves, que pode estar associado ao aumento das câmaras cardíacas e/ou efusão pericárdica. O ecocardiograma mostra frequentemente derrame



pericárdico, alterações segmentares da mobilidade parietal e insuficiência das válvulas mitral e tricúspide, sendo menos comum a dilatação cavitária e queda do desempenho sistólico global. Essas anormalidades usualmente se resolvem, na vasta maioria dos pacientes, ao longo do primeiro ano de seguimento.^{12,13}

Diagnóstico

Os testes sorológicos são usualmente negativos nas primeiras semanas da infecção. O diagnóstico é feito pela detecção dos parasitas circulantes ou seu material genético (PCR), por meio de variedade de métodos, incluindo hemocultura, visualização direta do parasita no sangue periférico, xenodiagnóstico, ou visualização de ninhos de parasitas na forma amastigota por análise histológica de biópsia de órgãos acometidos, ou dos "chagomas" cutâneos.

A biópsia endomiocárdica é raramente empregada para o diagnóstico, mas pode ser necessária principalmente em casos com suspeita de reativação de doença de Chagas após

transplante cardíaco, em que a diferenciação com rejeição do implante torna-se crítica no manejo do paciente.¹⁴

Curso clínico

O curso clínico da fase aguda da doença de Chagas geralmente é benigno e os sinais e sintomas tipicamente se resolvem de forma espontânea ao longo de 1 a 3 meses. Estima-se que a evolução fatal ocorra em < 5% dos pacientes na fase aguda, quando contaminados por via vetorial clássica (picada do inseto triatomíneo), incidindo predominantemente em pacientes que exibem insuficiência cardíaca refratária. Contudo, nos casos agudos causados por contaminação por via oral (por exemplo, após ingestão de caldo de cana ou açaí, contaminado com *T. cruzi*), a doença aguda costuma ser mais grave e a mortalidade registrada é mais elevada. Isso provavelmente se deve à inoculação de elevada carga parasitária e à facilidade de penetração através da mucosa gastrointestinal, muito permeável ao parasita, nestes casos.

Tratamento

O tratamento das manifestações clínicas de miocardite e de insuficiência cardíaca é semelhante ao preconizado para os casos de miocardite de outras etiologias, incluindo medidas intensivas de suporte circulatório nos casos mais graves.

Entretanto, mais especificamente, embora sem base de evidências conclusivas quanto a eventuais benefícios clinicamente relevantes a serem de fato auferidos, o tratamento antiparasitário com benznidazol ou nifurtimox está indicado em todos os casos de doença de Chagas aguda, por qualquer via de infecção ou mecanismo de reativação, uma vez que pode reduzir a gravidade dos sintomas, reduzir o tempo de doença e minimizar a duração de parasitemia detectável. A ocorrência de cura parasitológica, além da cura clínica, é estimada em 60 a 85% dos casos.^{15,16}

Fase crônica

Forma indeterminada

A forma indeterminada é classicamente definida como a situação clínica de indivíduo com evidência parasitológica e/ou sorológica de infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi*, contudo, sem sintomas ou sinais físicos de doença, com ECG e radiografia de tórax normais e sem acometimento do tubo digestivo (esôfago e cólon) demonstrado por exames radiológicos.

No entanto, exames complementares mais acurados (i.e. ecocardiografia, angiocardiorrafia nuclear, estudo hemodinâmico e avaliação autonômica cardíaca) podem demonstrar alterações cardíacas – usualmente sutis e sem significado prognóstico demonstrado - neste grupo de pacientes, classificados como indeterminados pelos critérios clássicos.¹⁷⁻¹⁹ Apesar dessas pequenas anormalidades verificadas em muitos deles, os pacientes classificados como indeterminados pelos critérios clássicos, enquanto mantêm-se com ECG normal, apresentam prognóstico excelente e com mortalidade comparável à de controles de mesma idade sem infecção pelo *T. cruzi*.^{4,20,21}

Recomendações para monitoração dos pacientes na forma indeterminada

Não há diretrizes formais em relação à realização de exames para identificação precoce do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas. Por outro

lado, não há fatores identificáveis nesta fase que possam separar os indivíduos que desenvolverão a cardiopatia clínica daqueles que permanecerão assintomáticos por toda a vida, apenas mantendo a positividade sorológica.

Sugere-se que o ECG seja repetido a cada 1 ou 2 anos e a radiografia simples do tórax a cada 3 ou 5 anos. Embora com base mais discutível, também se pode sugerir que o ecocardiograma transtorácico possa ser feito inicialmente, e depois também em intervalos regulares a cada 3 a 5 anos.^{8,17,22,23}

Forma crônica cardíaca

Condição assintomática na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas

A ausência de sintomas é particularidade marcante nos indivíduos que se encontram em estágios incipientes da doença crônica, quando dano miocárdico - discreto - pode ser detectado apenas por alterações em exames complementares, como distúrbios de condução no ECG, alterações segmentares da mobilidade parietal do ventrículo esquerdo no ecocardiograma ou arritmias ao Holter. Nestes indivíduos pode, contudo, sobrevir a morte súbita por eventos arrítmicos, como evidenciado por estudos demonstrando pior prognóstico em indivíduos com alterações no ECG, ainda que assintomáticos.²⁴ Em estudo de coorte ao longo de 10 anos de 885 indivíduos soropositivos, mostrou-se que os indivíduos infectados por *T. cruzi* com ECG normal apresentaram sobrevida de 97,4%, comparável à sobrevida dos controles soronegativos. Em contrapartida, a sobrevida daqueles com ECG anormal foi de 61,3%, com relação de risco de 9 vezes maior neste grupo.²⁵ Estima-se que 2 a 5% dos pacientes sem cardiopatia aparente desenvolvam novas alterações de ECG e evidências de cardiopatia a cada ano.^{19,26,27}

Manifestações clínicas

Os sintomas e sinais físicos presentes na forma crônica da cardiomiopatia da doença de Chagas derivam de quatro síndromes essenciais, que podem usualmente coexistir no mesmo paciente: insuficiência cardíaca, arritmias, tromboembolismo e manifestações anginosas.

Síndrome de Insuficiência Cardíaca

O quadro clínico da CCDC com disfunção ventricular encontra-se descrito de maneira bastante uniforme

em diversos relatos da literatura, que reproduzem as observações pioneiras de Chagas e Villela.²⁸ Nas fases iniciais da manifestação, os sintomas mais frequentes são a fadiga e a dispneia aos esforços sendo, contudo, incomum o registro de sintomas mais intensos de congestão pulmonar, como dispneia paroxística noturna e de decúbito com ortopneia. Na evolução da doença, somam-se os sintomas de congestão venosa sistêmica (turgência jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores e ascite), e a evolução pode ainda progredir para anasarca, adinamia, ou caquexia cardíaca, à semelhança de outras cardiopatias com disfunção ventricular avançada. Ao exame físico, há ainda sinais de cardiomegalia pelo desvio do *ictus cordis*; pode haver abafamento de B1 em foco mitral, desdobramento permanente de B2 pela presença de BCRD, terceira bulha e sopros regurgitativos de valvas atrioventriculares, que podem ocorrer secundariamente à dilatação das câmaras ventriculares. Os sinais de baixo débito sistêmico podem estar presentes em casos avançados, como pulsos filiformes, perfusão periférica lentificada e oligúria. Estes sinais são comuns a outras síndromes clínicas de insuficiência cardíaca. Em contraposição a estas semelhanças, na insuficiência cardíaca de etiologia da doença de Chagas, a congestão pulmonar é comumente discreta nos estágios avançados da doença, frente a mais exuberante congestão sistêmica, podendo ser a semiologia pulmonar mais afetada pelos sinais de derrame pleural que por crepitações, assim como por níveis pressóricos sistêmicos mais baixos neste grupo de pacientes. Mais rara ainda é a evolução para edema agudo de pulmão nestes casos.²⁰ Estas particularidades na apresentação clínica podem estar relacionadas a mais frequente concomitância de disfunção biventricular, com insuficiência ventricular direita às vezes mais precoce e pronunciada do que a esquerda nos pacientes com a infecção por *T. Cruzi*.

Manifestações tromboembólicas

Embolias pulmonares e sistêmicas são manifestações comuns de pacientes com CCDC, originadas de trombozes murais em câmaras cardíacas e em veias sistêmicas, sendo importante causa de acidente vascular cerebral embólico e outras morbidades. Acidentes tromboembólicos são, muitas vezes, a primeira manifestação da doença e podem ocorrer nos estágios ainda sem disfunção ventricular (estágio B2). Contudo, como em várias outras cardiopatias, dilatação cavitária cardíaca e síndrome de IC são fatores de risco reconhecidos para sua ocorrência. Mas são as discinesias ventriculares regionais,

principalmente apicais, como o clássico aneurisma em "dedo de luva", que conferem particular propensão à formação de trombos murais e os consequentes eventos embólicos, especialmente os sistêmicos. Como previsível, também a fibrilação atrial, ainda que presente em minoria desta população, como manifestação relativamente tardia e secundária à disfunção ventricular, constitui fator trombogênico adicional. Embolização pulmonar, podendo se originar de trombos venosos periféricos e das cavidades cardíacas direitas, é diagnosticada com muito menos frequência clinicamente, mas sua incidência é certamente subestimada, quando comparada à sua prevalência em material de necropsia.²⁹

Há nítida carência de dados para que se possa estimar a real incidência de tromboembolismo clínico na CCDC, mas séries de autopsias e estudos clínicos indicam altas taxas de trombos intracardíacos e episódios tromboembólicos nesta população. Em revisão de 1345 necropsias de pacientes falecidos com cardiomiopatia chagásica crônica, tromboembolos e/ou trombos intracardíacos foram observados em 44% dos casos.²⁹ Os trombos foram igualmente frequentes nas cavidades cardíacas esquerdas e direitas. Tromboembolismo da circulação sistêmica foi mais frequente, mas a embolia pulmonar foi mais associada a evento fatal.

Estudo utilizando ecocardiograma transtorácico e transesofágico mostrou que o coração foi origem frequente de tromboembolos em 75 pacientes cronicamente infectados por *T. Cruzi* sem sintomas de IC, ou com sintomas leves. Trombos murais do ventrículo esquerdo foram encontrados em 23% dos pacientes e estavam associados à história pregressa de acidente vascular cerebral (AVC). Aneurisma apical foi identificado em 47% dos pacientes e estava significativamente relacionado à trombose mural e à ocorrência de AVC. Trombose do apêndice atrial esquerdo e direito estava presente em 4 e 1 paciente, respectivamente. Durante o tempo de seguimento clínico de 24 meses, observou-se 1 episódio de AVC não fatal e 13 mortes, sendo 7 mortes súbitas, 5 por progressão de IC e 1 morte por AVC.^{30,31}

Revisão sistemática de 8 estudos observacionais englobando 4158 pacientes, endereçou a associação entre CCDC e risco de AVC.³² Os resultados indicam que os pacientes cronicamente infectados por *T. Cruzi*, quando comparados aos não-infectados, apresentam um excesso de risco de AVC, da ordem de 70% (RR = 1,70; IC 95%: 1,06 a 2,71). Quando a análise foi limitada aos 3 estudos com critérios mais estritos de AVC, um excesso de risco ainda maior foi encontrado (RR = 6,02; IC 95%: 1,86 a 19,49).

As características dos pacientes com CCDC, apresentando AVC, foram exploradas em estudo de 94 pacientes com quadro de AVC isquêmico agudo, que foram comparadas com as de grupo controle de pacientes não portadores de CCDC. Os indivíduos infectados pelo *T. cruzi* exibiram taxas mais elevadas de AVC cardioembólico (56% versus 9%), dilatação ventricular esquerda (23% versus 5%), trombose mural VE (12% versus 2%), aneurisma apical (37% versus 1%) e fibrilação atrial (14% versus 5%).²³

Prevenção do AVC cardioembólico na CCDC

A I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica adotou recomendação para estimativa do risco de AVC cardioembólico e para sua prevenção mediante emprego de agentes antitrombóticos orais,¹ baseando-se em estudo de coorte prospectivo de 1.043 pacientes com CCDC. A incidência total relatada desse evento foi de 3,0%, ou 0,56%/ano. No modelo final de predição de risco para ocorrência de AVC cardioembólico, foi composto escore em que a presença de disfunção sistólica do VE contribuiu com dois pontos e aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular no ECG e idade > 48 anos com um ponto para cada uma dessas alterações. Considerando-se o risco/benefício, a varfarina estaria indicada para pacientes com 4-5 pontos (neste subgrupo, há incidência de 4,4% de AVC versus 2,0% de sangramento grave ao ano). No subgrupo com escore de 3 pontos, as taxas de AVC e sangramento grave com uso de anticoagulante oral se equivalem, podendo ser indicados o ácido acetil-salicílico (AAS) ou varfarina.³² Em pacientes com 2 pontos e baixa incidência de AVC (1,2% ao ano), foi recomendado o AAS, ou nenhuma profilaxia. Os pacientes com 0-1 ponto, com incidência do evento próximo a zero, não necessitariam de profilaxia.³³

Manifestações arrítmicas

A CCDC é essencialmente uma cardiomiopatia arritmogênica, com peculiaridades fisiopatológicas neste contexto que a fazem singularmente distinta de outras cardiopatias. Virtualmente, todos os tipos de arritmia atrial e ventricular podem ocorrer, incluindo disfunção do nó sinusal, BAV completo intermitente ou fixo e arritmias ventriculares complexas. As arritmias podem cursar assintomáticas ou manifestar-se com mal-estar inespecífico ou palpitação de início súbito, em repouso ou desencadeado por esforço, fugaz, e de resolução

espontânea. Menos frequentes, porém mais ominosos, são sintomas de baixo débito por síndrome de Stokes-Adams, como pré-síncope, lipotímia, ou mesmo síncope, que ocasionalmente podem ser precedidos de palpitações. Esses episódios podem tanto corresponder a taquicardia ventricular (não-sustentada ou sustentada, com ou sem instabilização hemodinâmica) como a bradiarritmias por bloqueio átrio-ventricular.³⁴

Em alguns casos o ECG simples de 12 derivações, com tira-ritmo já mostra despolarizações ventriculares ectópicas prematuras, e até surtos de taquicardia ventricular, além de fibrilação atrial ou BAV completo. Arritmias ventriculares taquicardizantes e distúrbios de condução AV causando períodos de bradicardia podem frequentemente se alternar, coexistindo muitas vezes durante a mesma gravação de Holter.

Ao exame físico, podem ser detectados o desdobramento fixo da segunda bulha em foco pulmonar, irregularidades do ritmo cardíaco, ou mesmo bradicardias, algumas vezes associadas a sinais típicos de ondas "a" periodicamente incrementadas no pulso venoso jugular, e reforço da primeira bulha ("em canhão"), quando há coincidência temporal de sístoles atrial e ventricular, que são sugestivos de bloqueio atrioventricular completo.

A presença e densidade da arritmia, em muitos casos, correlacionam-se com o grau da disfunção ventricular, porém, podem também incidir em pacientes com função ventricular esquerda global ainda preservada, constituindo a "forma arritmogênica isolada" da doença. Essa característica, que distingue a CCDC da doença arterial coronária com disfunção ventricular, bem como de outras cardiomiopatias, e torna os pacientes infectados por *T. cruzi* especialmente susceptíveis à ocorrência de morte súbita precoce, deriva de suas peculiaridades fisiopatológicas e de sua peculiar patogênese.

De fato, o mecanismo da arritmia ventricular grave na CCDC está principalmente relacionado à presença de fibrose regional (particularmente na região posterior-lateral do VE) e formação de circuitos de macro-reentrada.³⁵ Estudos recentes usando ressonância magnética cardíaca têm reforçado a noção de que a presença de fibrose regional é um fator fundamental para o mecanismo arritmico nesta doença.³⁶⁻³⁸

Outro fator fisiopatológico relevante, potencialmente contribuindo como gatilho para a arritmia ventricular grave e o desencadeamento de morte súbita na CCDC, relaciona-se com a extensa e precoce denervação simpática regional do miocárdio. Em estudo de pacientes

com CCDC e função do VE normal ou discretamente reduzida, a presença de taquicardia ventricular sustentada esteve associada com áreas mais extensas de miocárdio viável e denervado identificado pelo emprego de cintilografia miocárdica com MIBG-I¹²³.³⁹

Morte Súbita

Estima-se que a morte súbita seja a principal causa de mortalidade, ao longo das diversas fases da CCDC, correspondendo a 55 - 65% dos óbitos.²² A morte súbita é frequentemente desencadeada por esforços e pode ser causada tanto por taquiarritmias graves como taquicardia e fibrilação ventricular (provavelmente em 80-90% dos casos), quanto por assistolia ou BAV completo (menos frequentemente).⁴⁰ A detecção de taquicardias ventriculares não-sustentadas e, especialmente, de sustentadas eleva a chance da ocorrência de morte súbita, sendo mais frequente em pacientes com disfunção ventricular mais avançada.

Manifestações anginosas

A queixa de precordialgia em pacientes portadores de CCDC é bastante comum. Esta dor tem características muitas vezes atípicas para isquemia miocárdica, descrita como em pontada, fugaz, ou, ao contrário, de muito longa duração (horas ou até dias), mal localizada, geralmente não relacionada a esforços, algumas vezes causada por estresse emocional e com padrão recidivante ao longo do dia. Porém, algumas vezes, os episódios podem ser mais agudos, com características tipicamente isquêmicas, dificultando ainda mais o diagnóstico. Evidências de distúrbios de microcirculação acumulam-se em literatura^{11,41,42} como causas das manifestações anginosas neste grupo.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico da cardiopatia da doença de Chagas deve embasar-se em critérios epidemiológicos, nas manifestações clínicas, em testes sorológicos e nos resultados de alguns exames complementares.

Testes sorológicos

Dada a baixa parasitemia na fase crônica da doença os testes sorológicos devem ser aqueles que detectam anticorpos contra os antígenos do patógeno *T. cruzi*. Os testes mais empregados são: ensaio imunoenzimático (ELISA),

imunofluorescência indireta (IFI), e hemaglutinação indireta (HAI). Quando os 3 são realizados, é descrita concordância entre eles de 90-98%. Como ELISA e IFI têm características semelhantes quanto à acurácia, com sensibilidade maior, mas especificidade levemente menor que HAI, positividade em dois destes três testes é recomendada para o diagnóstico. Entretanto, quando o primeiro teste é negativo, na prática atual embasada na alta sensibilidade de todos os testes sorológicos, não se faz necessário um segundo teste.⁴³

Exames complementares cardiológicos

Os principais exames complementares diagnósticos utilizados na cardiopatia da doença de Chagas são descritos sucintamente abaixo, com ênfase naqueles focalizando a caracterização e gradação da disfunção ventricular.

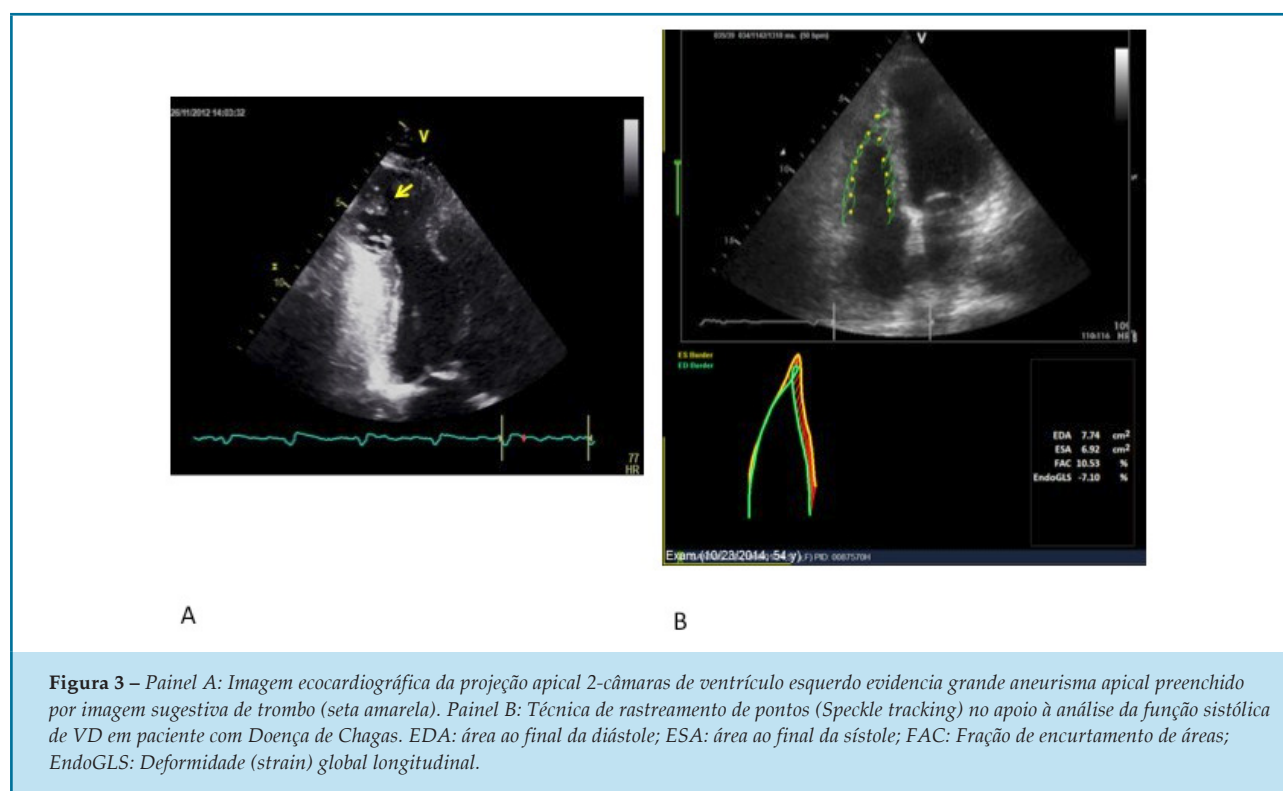
Eletrocardiografia e Holter: as alterações eletrocardiográficas mais prevalentes nos pacientes com CCDC são os distúrbios de condução pelo ramo direito e o hemibloqueio anterior esquerdo, alcançando 50% nos pacientes deste grupo.⁴⁴ Essas alterações nos sistemas de condução podem ser evolutivas, como os retardos de condução atrioventricular. A disfunção do nó sinusal também pode ser causa de bradicardias. Já as arritmias atriais tendem a ocorrer na evolução da cardiopatia com disfunção ventricular avançada. É fundamental observar que, embora também em indivíduos normais possam aparecer batimentos ectópicos ventriculares durante o registro de um simples ECG, quando isto é verificado em paciente com CCDC, o significado desta alteração é radicalmente diverso e, usualmente, indica que a arritmia ventricular é parte integrante de sua síndrome e constitui elemento de forte conotação prognóstica. Também sintomas sugestivos de síndromes arrítmicas tornam mandatória a monitorização de ECG com Holter, permitindo avaliar tanto episódios de taquiarritmias como de bradicardias para a estratificação de risco destes pacientes.³⁴ O registro durante pelo menos 24 horas permite quantificar a densidade das ectopias ventriculares, detectar episódios de taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada, bem como determinar a duração das pausas sinusais e das assistolias de várias origens. É oportuno lembrar que para a composição do escore de Rassi, estimativo do risco de morte em pacientes com CCDC, o Holter de 24 horas é essencial para avaliar o critério prognóstico, com valor independente, da taquicardia ventricular não-sustentada, conforme será visto adiante.

Outras alterações frequentes no ECG de repouso são: as anormalidades difusas da onda T e segmento ST, ondas Q patológicas, prolongamento do intervalo QT e aumento da dispersão do QT. A avaliação da fibrose pelo emprego do escore de QRS aplicado ao ECG convencional correlaciona-se com a classe funcional da NYHA e com a extensão da fibrose miocárdica detectada em imagens de realce tardio de gadolínio pela ressonância magnética cardíaca.⁴⁵

Radiografia torácica: fases avançadas da doença são marcadas por cardiomegalia, muitas vezes massiva, que pode incluir os sinais de aumento não só de VE como também de VD e de ambos os átrios; porém, a congestão pulmonar difere de outras cardiopatias por ser muitas vezes discreta em contraste com o grau de aumento do índice cardior torácico. A cardiomegalia é também importante fator prognóstico nestes pacientes, pelo escore de Rassi, discutido a seguir.

Ecocardiografia: A ecocardiografia é método de imagem não invasivo que permite o diagnóstico geométrico e funcional biventricular, de importância fundamental na CCDC. Alterações de mobilidade segmentar em regiões inferiores e inferolaterais do VE são bastante comuns nos pacientes com a forma crônica cardíaca.⁴⁶⁻⁵⁰ A detecção do aneurisma apical

de VE (alteração bastante prevalente nos pacientes com CCDC),⁵¹ embora possa estar sujeita a limitações operacionais, é uma das alterações típicas encontradas na doença, podendo estar preenchido por trombo (Figura 3, A). Embora a ecocardiografia seja capaz de identificar alterações precoces de mobilidade regional em VE, tanto por técnicas convencionais^{17,52,53} como por análises de deformação miocárdica em alguns pacientes classificados como tendo a forma indeterminada, ou mesmo com CCDC e função preservada por outros métodos,^{18,53,54} o valor prognóstico destas alterações ainda não está bem estabelecido.^{50,55} A avaliação do ventrículo direito pela ecocardiografia bidimensional pode ser realizada através de um protocolo de aquisição com imagens dedicadas a esta investigação.⁵⁶ Novas técnicas de avaliação de função sistólica ventricular direita, como a análise de deformidade miocárdica (Figura 3, B), já se mostraram bastante correlatas à quantificação de fração de ejeção de VD por outros métodos, como a ressonância cardíaca magnética, em grupos de pacientes com doença de Chagas. Apesar de a ecocardiografia tridimensional apresentar o benefício da quantificação volumétrica das cavidades e, por consequência, das frações de ejeção ventriculares, seu papel em pacientes com CCDC ainda não foi adequadamente estabelecido.



Medicina Nuclear: a ventriculografia radioisotópica (VRI), também conhecida como angiocardiorrafia radionuclear, é método alternativo à ecocardiografia, na quantificação da fração de ejeção (FE) do VE, tendo como vantagem a de ser um método quantitativo e livre de inferências geométricas, conferindo-lhe o papel de verdadeiro método padrão-ouro no contexto. Quando há necessidade de quantificação simultânea da FEVD e da FEVE, a VRI tem sido empregada com sucesso e pode revelar disfunção mais precoce e intensa do VD, inclusive em portadores da forma digestiva isolada da doença de Chagas.⁵⁷

O estudo cintilográfico de perfusão miocárdica pode ser necessário para investigação não invasiva de pacientes com CCDC exibindo precordialgia. O estudo negativo para isquemia miocárdica praticamente afasta a possibilidade de presença de doença arterial coronária significativa, retratando um alto valor preditivo negativo. Contudo, defeitos perfusionais reversíveis têm sido registrados em 30 a 50% dos pacientes, na ausência de doença obstrutiva aterosclerótica da árvore arterial coronária epicárdica.⁵⁸⁻⁶⁰ Estas alterações perfusionais têm sido atribuídas à doença de microcirculação coronária da CCDC e tem-se postulado que tais alterações isquêmicas possam contribuir para o dano miocárdico regional na fase crônica da cardiomiopatia.^{37,60} Defeitos perfusionais fixos, por outro lado, são também comumente observados

em pacientes portadores de CCDC e, de forma geral, devem significar áreas de fibrose consequentes à fisiopatologia típica da doença de Chagas.⁴²

A cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com Iodo-123 (¹²³I-MIBG) permite a avaliação não invasiva da integridade neuronal do sistema nervoso simpático cardíaco em nível miocárdico. O emprego desta técnica de imagem permitiu identificar denervação regional miocárdica em fases precoces de evolução da CCDC, em pacientes ainda sem acometimento aparente da função ventricular esquerda, envolvendo principalmente as porções basais da parede póstero-lateral e inferior e da região apical.⁶¹ Os resultados desses estudos sugerem que a extensão/gravidade da desnervação regional miocárdica e a intensidade do desarranjo global da inervação simpática (obtido nas imagens planares) correlacionam-se com a gravidade da disfunção sistólica ventricular esquerda.⁶¹ Estudo mais recente mostrou que cardiopatas com função sistólica VE preservada ou levemente reduzida e exibindo taquicardia ventricular sustentada (TVS) apresentam maior extensão da denervação simpática avaliada pela cintilografia miocárdica com ¹²³I-MIBG quando comparados aos indivíduos sem TVS, reforçando a noção de que a desnervação autonômica cardíaca possa desempenhar relevante papel na arritmogênese desta doença miocárdica - Figura 4.³⁹



Figura 4 – Exemplo ilustrativo de imagens de paciente com CCDC, apresentando Taquicardia Ventricular Sustentada (TVS, documentada no ECG da imagem B) e exibindo defeito de captação nas paredes inferior e póstero lateral nas imagens de SPECT-123I-MIBG (imagem C). As imagens de perfusão miocárdica com Sestamibi (MIBI) mostram-se normais com viabilidade miocárdica nos segmentos miocárdicos desnerados que se correlacionam topograficamente com o sítio onde se origina a TVS. Reproduzido a partir de Gadioli, LP et alii. *Journal of Nuclear Cardiology* March 23, 2016 (doi:10.1007/s12350-016-0556-6).

Ressonância Magnética Cardíaca: A RMC é metodologia que permite análise morfofuncional cardíaca, com alto grau de detalhamento bidimensional, podendo ser bastante elucidativa, principalmente, em casos onde a qualidade das imagens ecocardiográficas for inadequada, ou quando há cavidades ventriculares com alterações avançadas de geometria, dificultando a realização de cálculos ecocardiográficos com as técnicas habituais. É método com grande capacidade para análise quantitativa de volumes ventriculares e cálculo acurado da fração de ejeção ventricular esquerda.⁶²⁻⁶⁶ Também pode ser bastante útil para a análise específica da cavidade ventricular direita, conforme estudos recentes.⁶⁷ Estudos mais recentes chamam atenção para o potencial da RMC em detectar as regiões de fibrose miocárdica em pacientes com CCDC e de ser ferramenta potencialmente muito valiosa na predição não-invasiva de risco destes pacientes em desenvolver morte súbita, mesmo naqueles com fração de ejeção de VE ainda preservada.³⁸ O padrão de acometimento fibrótico é variado, com presença de fibrose difusamente distribuída, focal e mesmo com acometimento transmural, simulando área de fibrose usualmente vista no infarto do miocárdio por doença obstrutiva coronariana (Figura 5).

Estudo eletrofisiológico (EEF): As indicações gerais do EEF se aplicam para os pacientes com CCDC. O EEF é necessário para avaliação da função do nó sinusal e condução AV quando a origem dos sintomas, particularmente a síncope, permanece incerta após avaliação não invasiva. Na maioria dos pacientes com função VE preservada que têm taquicardia ventricular não sustentada ou sem arritmia espontânea, o EEF não

fornece informação prognóstica adicional relevante. Tem-se proposto o emprego do EEF em sobreviventes de morte súbita cardíaca e naqueles com TVS para avaliação prognóstica e indicação de terapia medicamentosa e de implante de dispositivos antiarrítmicos, mas os dados sobre a eficácia desta abordagem ainda são limitados.⁶⁸⁻⁷⁰

Cateterismo cardíaco: A CCDC pode mimetizar, em vários aspectos clínicos, a cardiopatia isquêmica. De fato, os pacientes com CCDC podem exibir dor precordial, alterações eletrocardiográficas do segmento ST-T e ondas Q patológicas, além de alterações segmentares da mobilidade parietal do VE. Desta forma, não é incomum a necessidade de realização de angiocoronariografia para afastar-se a presença de doença arterial coronária nos pacientes com fatores de risco para esta condição. Conforme salientado acima, na grande maioria dos pacientes encaminhados ao cateterismo cardíaco, com CCDC, as artérias coronárias sub-epicárdicas são essencialmente normais ou com lesões obstrutivas não significantes hemodinamicamente.^{42,59}

Prognóstico

O prognóstico da CCDC depende de vários fatores, entre eles o estágio de doença apresentado por cada paciente, como já descrito neste texto.

Na fase crônica, quanto à forma clínica com comprometimento da função ventricular, diversas séries observacionais mostraram prognóstico pior destes pacientes com CCDC quando comparado ao daqueles com outras cardiomiopatias manifestas por insuficiência cardíaca.

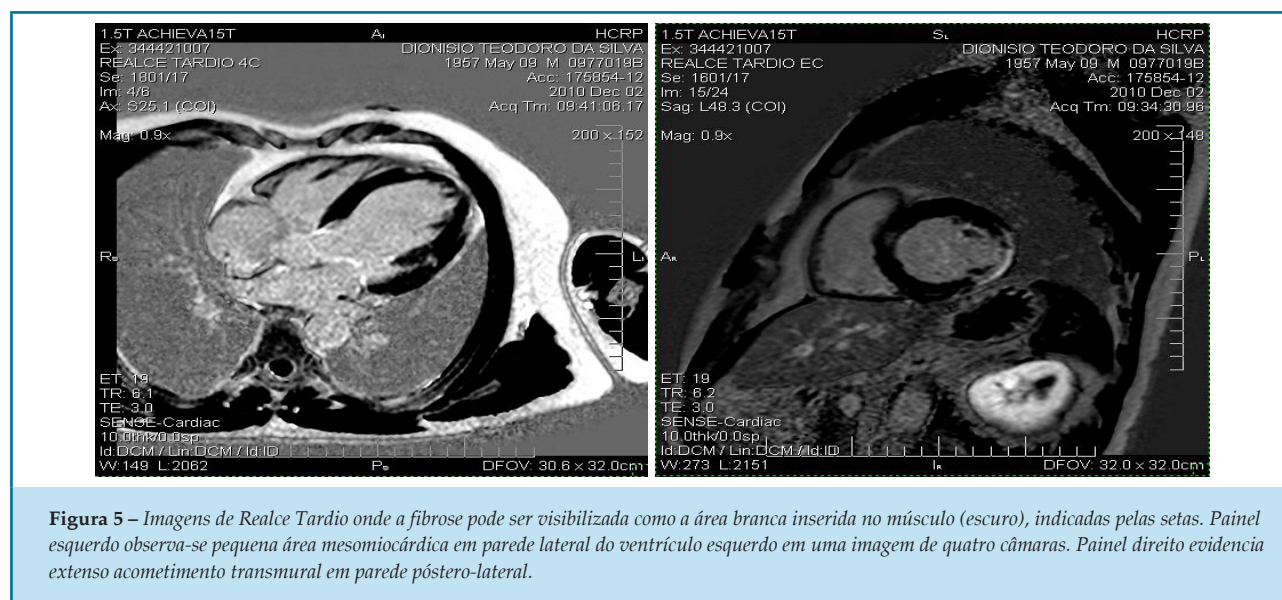


Figura 5 – Imagens de Realce Tardio onde a fibrose pode ser visibilizada como a área branca inserida no músculo (escuro), indicadas pelas setas. Painel esquerdo observa-se pequena área mesomiocárdica em parede lateral do ventrículo esquerdo em uma imagem de quatro câmaras. Painel direito evidencia extenso acometimento transmural em parede pósterolateral.

Tabela 1 – Escore de Rassi para estratificação de risco de pacientes com cardiopatia chagásica

Característica clínica	Pontuação
Gênero masculino	2
ECG com QRS de baixa voltagem	2
Taquicardia ventricular não sustentada	3
Alteração global ou de mobilidade segmentar de VE	3
Cardiomegalia ao raio X de tórax	5
Insuficiência cardíaca CF III/IV NYHA	5

Em recente estudo observacional prospectivo, incluindo 456 pacientes com insuficiência cardíaca, os 68 pacientes com CCDC apresentaram menor sobrevida quando comparados aos de outras etiologias.⁷¹ Vários fatores fisiopatológicos podem explicar esta diferença, mas alguns marcadores prognósticos já foram definidos como preditores independentes, dentre eles a disfunção contrátil VE, tanto avaliada pela ecocardiografia como apenas sugerida pela cardiomegalia ao RX de tórax.^{4,72}

O escore de Rassi é ferramenta útil na estratificação do risco de morte para pacientes com cardiopatia chagásica crônica,^{9,73-75} tendo em sua construção pontos atribuídos a características simples e obtidas com métodos básicos de avaliação (Tabela 1). Este escore permite detectar significativos estratos no risco de mortalidade de pacientes com CCDC.

Ao longo de cerca de 10 anos de seguimento, os pacientes classificados como baixo risco (escore de 0 a 6) apresentaram mortalidade de 9 a 10%; aqueles com risco intermediário (escore entre 7 e 11) apresentaram mortalidade de 37 a 44% e os de alto risco (escore entre 12 e 20) apresentaram mortalidade de 84 a 85%. A combinação de disfunção sistólica ventricular esquerda, mesmo que apenas regional, e TVNS associou-se a risco de morte particularmente elevado, da ordem de 15,1 vezes. A detecção de TVNS isoladamente foi associada a aumento da mortalidade de 2,15 vezes.

Na figura 6, reproduz-se algoritmo para estratificação de risco nos pacientes com CCDC, derivado de revisão sistemática de estudos observacionais.⁷³

Tratamento

Tratamento etiológico

O papel dos agentes antiparasitários para tratamento da infecção pelo *T. cruzi* é consideravelmente limitado na

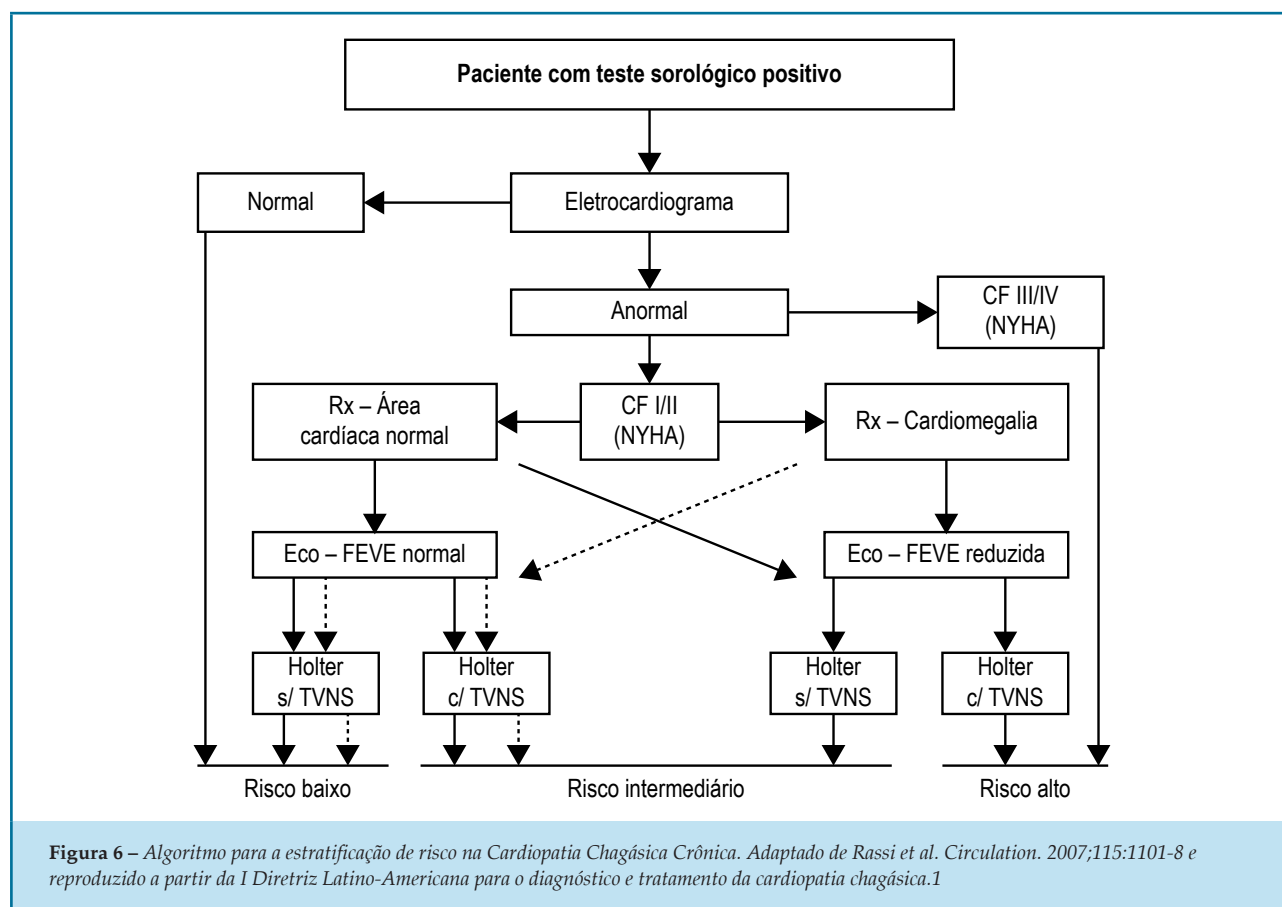
fase crônica da cardiopatia da doença de Chagas, uma vez que não se deve esperar muita reversão do dano tissular já estabelecido nestas fases avançadas da cardiomiopatia.⁷⁶

O estudo BENEFIT,⁷⁷ publicado em 2015, foi o único ensaio clínico de grande escala realizado sobre a Doença de Chagas. O estudo randomizou 2854 pacientes para o uso de benznidazol ou placebo, tendo como objetivo essencial a avaliação da eficácia deste tratamento. A terapia tripanossomicida foi eficaz apenas na negatização da detecção do parasita avaliada pela técnica da *polymerase chain reaction* (PCR) (66% no grupo tratamento x 34% no grupo controle), todavia a negatização não se correlacionou com benefício clínico ao longo do seguimento de 5 anos.⁷⁶ Após a publicação inicial dos resultados, análise suplementar cotejando os desfechos verificados no Brasil com os obtidos nos quatro demais países, permite a geração da hipótese de que, provavelmente pelo predomínio da linhagem Tc-II do *T. cruzi* mais encontrada em nosso país, e que é mais sensível à ação tripanossomicida do benznidazol, o efeito do tratamento etiológico possa vir a ter benefício clínico para os pacientes brasileiros cronicamente infectados, mas ainda sem cardiopatia muito avançada.⁷⁷ Assim, o tratamento poderia ser oferecido, em base individual, para pacientes com esse perfil, visando a eventual decisão, seguindo o modelo de compartilhamento com o médico responsável.

Tratamento da Insuficiência cardíaca

Terapia medicamentosa

Há nítida carência de evidências comprovando o benefício clínico da clássica terapia medicamentosa da IC sistólica, baseada precipuamente no bloqueio neuro-hormonal, nos pacientes com CCDC. Contudo, considerando-se que o fenótipo geral da IC causada



pela CCDC é de uma miocardiopatia dilatada, a terapia empregada na IC de outras etiologias é empiricamente extrapolada para o tratamento dos pacientes com CCDC. Essa posição foi ratificada pelas recomendações das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da IC crônica em que todas as recomendações de tratamento foram estendidas para a etiologia por CCDC.⁷⁸

Contudo, algumas particularidades no manejo dos pacientes com IC secundária à CCDC devem ser salientadas. Vários estudos sugerem que esses pacientes exibam maior risco de bradicardia sintomática e bloqueio AV com uso de betabloqueadores, devendo-se monitorar cuidadosamente o ritmo cardíaco desses pacientes. Essa precaução é especialmente aplicável quando, por indicação antiarrítmica, a amiodarona foi já iniciada para o paciente. Apesar deste aspecto, os resultados de coorte prospectiva observacional recente sugerem que o betabloqueador possa ter impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC crônica por CCDC.⁷⁹

Terapias alternativas

Vários estudos clínicos tem mostrado que a eficácia da **terapia de ressincronização cardíaca**, mediante implante de marca passo multisítio, depende da presença do bloqueio de ramo esquerdo no ECG, padrão presente na vasta maioria dos pacientes incluídos nos grandes estudos multicêntricos que testaram esta terapia. Entretanto, até pelo fato de ser nitidamente predominante o BCRD, a utilidade da TRC em pacientes com CCDC não está demonstrada.

O transplante cardíaco tem sido empregado com sucesso nos pacientes com IC avançada secundária à CCDC.⁸⁰ Em estudo de 117 pacientes com CCDC que se submeteram ao transplante, a sobrevida relatada aos 1, 4, 8 e 12 anos após o procedimento, foi respectivamente 71, 57, 55 e 46%, respectivamente. Esses dados observacionais mostram que a sobrevida de pacientes com CCDC foi melhor do que a observada em pacientes com IC de outras etiologias,⁸¹ o que parece se dever a vários aspectos,

incluídas idade menos avançada e menor número de comorbidades nos pacientes com CCDC transplantados.

Essa série de casos também mostra que a reativação da infecção pelo T cruzi é problema clínico frequente, consequente à imunossupressão pós-transplante, e às vezes de difícil diferenciação com a rejeição do órgão; contudo, com bons resultados mediante emprego de terapia tripanosomicida.

Tratamento das arritmias cardíacas

Bradiarritmias e bloqueio AV

Pacientes com BAV de segundo ou terceiro grau ou disfunção do nó sinusal sintomática requerem implante de marca passo definitivo. Neste sentido, a CCDC não parece diferir de outras etiologias, e orientações habituais de indicação desses dispositivos devem ser seguidas.

Arritmias ventriculares e morte súbita arritmica

A abordagem ótima para o manejo das arritmias ventriculares graves e da morte súbita cardíaca ressuscitada secundárias à CCDC ainda é incerta, devido à absoluta escassez de dados. A primeira medida terapêutica nos pacientes com CCDC, sob risco de arritmia ventricular maligna é a otimização da terapia medicamentosa para aqueles que também apresentam insuficiência cardíaca, preferencialmente incluindo betabloqueadores e ajuste de conciliação com uso concomitante de amiodarona.

O implante do CDI deve ser indicado para a prevenção secundária de morte súbita cardíaca, nos pacientes sobreviventes de morte súbita arritmica ou exibindo taquicardia ventricular sustentada, especialmente quando se acompanha de instabilidade hemodinâmica. Para aqueles não candidatos ao implante deste dispositivo, o uso de amiodarona é recomendado. De fato, para este antiarrítmico, existem as mais aceitáveis

evidências de benefício potencial para pacientes com arritmias ventriculares de etiologia da doença de Chagas. O emprego de amiodarona associada ao betabloqueador também é recomendado rotineiramente para reduzir o número de terapias, mesmo apropriadas, pelo CDI implantado em pacientes com CCDC.

Estudo multicêntrico randomizado (CHAGASICS) está em andamento para avaliar o benefício do implante do CDI versus amiodarona, para prevenção primária de morte súbita em pacientes com CCDC e elevado escore de Rassi.⁸² Amiodarona pode ser empregada, idealmente associada ao betabloqueador, para pacientes com CCDC, escore de Rassi ≥ 10 e taquicardia ventricular não sustentada detectada no Holter.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM. Obtenção de dados: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM. Análise e interpretação dos dados: Simões MV, Romano MMD, Marin-Neto JA. Redação do manuscrito: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Martins KSM, Marin-Neto JA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Simões MV, Romano MMD, Schmidt A, Marin-Neto JA.

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

- Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2 Suppl 3):1-48. PMID: 21952638.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. Rev Esp Cardiol. 2009;62(11):1211-6. PMID: 19889330.
- Wanderley DM, Correa FM. Epidemiology of Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J. 1995;113(2):742-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200003>.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388-402. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X).
- World Health Organization. (WHO). UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases., Pan American Health Organization. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas : 17-20 de abril de 2005, actualizado en julio de 2007, Buenos Aires (Argentina); 2007.
- World Health Organization. (WHO). First WHO Report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. In: Organization WH. (editor): Geneva; 2010. p. 172.

7. World Health Organization. (WHO). Control of Chagas' disease: second report of the WHO expert committee. Geneva; 2002. (WHO technical report series, 905).
8. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease: proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(6):623-7. PMID: 12532246..
9. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:152-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000900021>.
10. Coura JR, De Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, De Arruda Junior E, Willcox HP, et al. [Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1984;79(1):101-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761984000100012>.
11. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.
12. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60. PMID: 13383798.
13. Coura JR, Vinas PA, Brum-Soares LM, de Sousa AS, Xavier SS. Morbidity of Chagas heart disease in the microregion of Rio Negro, Amazonian Brazil: a case-control study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(8):1009-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276130425>.
14. Souza FF, Castro ES, Marin Neto JA, Sankarankutty AK, Teixeira AC, Martinelli AL, et al. Acute chagasic myocardiopathy after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. *Transplant Proc.* 2008;40(3):875-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.032.
15. Wegner DH, Rohwedder RW. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung.* 1972;22(9):1624-35. PMID: 4630485.
16. Kirchhoff LV. Chagas disease. American trypanosomiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7(3):487-502. PMID: 8254156.
17. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):483-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400008>.
18. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail.* 2011;17(12):1028-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.007.
19. Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22(3):147-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821989000300007>.
20. Marin-Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Forma crônica cardíaca. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas.* 2ª ed. São Paulo: Guanabara-Koogan; 2000. p. 266-96.
21. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):59-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000700006>.
22. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(1):75-96. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2001000100008>.
23. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke.* 2005;36(5):965-70. doi: 10.1161/01.STR.0000163104.92943.50.
24. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation.* 1987;75(6):1140-5. PMID: 3552307.
25. Forichon E. Contribution aux estimations de morbidité et de mortalité dans la maladie de Chagas. Toulouse (France): Univers. Paul Sabatier; 1974.
26. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
27. Manzullo EC, Darraidou MA, Libonatti O, Rozlosnik J, Bazzano AC. Estudio longitudinal de la cardiopatía chagásica crónica. [Tese]. Centro de Chagas de la Catedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Medicas de Buenos Aires. Buenos Aires; 1982.
28. Chagas C. A short chronicle of the discovery of Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(7):1108-13. PMID: 2457892.
29. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52(1):147-51. PMID: 6858902.
30. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(7):761-7. doi: 10.1016/j.echo.2005.01.026.
31. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
32. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas' cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail.* 2014;20(12):931-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.003.
33. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):306-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>.
34. Rassi Junior A, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi Junior L, Rassi A. [Ventricular arrhythmia in Chagas disease. Diagnostic, prognostic, and therapeutic features]. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):377-87. PMID: 8728815.
35. Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):9-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.087.
36. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.
37. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421-30. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000031>.
38. Schmidt A, Romano MM, Maciel BC, Marin-Neto JA. Cardiac magnetic resonance imaging for sudden cardiac death: much more than another method to measure LVEF. *Current Cardiovascular Imaging Reports.* 2013;6(6):431-4.
39. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011;52(4):504-10. doi: 10.2967/jnumed.110.082032.
40. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):423-7. PMID: 3946258.

41. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):453-63. doi: 10.1016/j.jcin.2014.01.157.
42. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):536-41. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013.
43. da Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol.* 2001;17(6):286-91. PMID: 11378036.
44. Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1968;10(3):158-62. PMID: 4982469.
45. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart.* 2011;97(5):357-61. doi: 10.1136/hrt.2010.210047.
46. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323.
47. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-81. doi: 10.1001/jama.298.18.2171.
48. Patel AR, Lima C, Parro A, Arsenault M, Vannan MA, Pandian NG. Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):197-202. PMID: 9678291.
49. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Amorim Dde S, Barreto-Martins LE. [Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1988;50(5):293-9. PMID: 3240108.
50. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90(6):655-60. PMID: 15145872.
51. de Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(6):610-6. PMID: 12050602.
52. Pazin-Filho A, Romano MM, Gomes Furtado R, de Almeida Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA, et al. Left ventricular global performance and diastolic function in indeterminate and cardiac forms of Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(12):1338-43. doi: 10.1016/j.jecho.2007.04.029.
53. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of regional left ventricular strain in patients with chagas disease and normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):679-88. doi: 10.1016/j.jecho.2016.03.007.
54. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Ecocardiography.* 2014;31(5):623-30. doi: 10.1111/jecho.12426.
55. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.jecho.2010.05.010.
56. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(5):493-502. doi: 10.1016/j.jecho.2017.01.010.
57. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65(3):261-9. PMID: 9740483.
58. Simoes MV, Ayres EM, Santos JL, Schmidt A, Pintya AO, Maciel BC, et al. [Detection of myocardial ischemia in chronic Chagas disease patients with atypic precordial pain by exercise and Holter tests]. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(5):315-9. PMID: 8311747.
59. Marin-Neto JA, Simoes MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):826-34. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200014.
60. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):164-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.
61. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-81. PMID: 11053710.
62. Kalil Filho R, de Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):880-3. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200022.
63. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, de Lourdes Higuchi M, Meneghetti C, Magalhaes A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and Gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography.* 1998;15(3):279-88. PMID: 11175041.
64. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs.* 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
65. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of right ventricular systolic function in Chagas disease using cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3). pii: e005571. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005571.
66. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(5):493-502. doi: 10.1016/j.jecho.2017.01.010.
67. Moreira HT, Volpe GJ, Trad HS, Santos MK, Romano MD, Pazin-Filho A, et al. Right ventricular dysfunction in Chagas' cardiomyopathy. Primary involvement or a resonant manifestation of left ventricular dysfunction? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(Suppl 1):P301.
68. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(2):841-50. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31801995000200016.
69. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):360-3. PMID: 2301265.
70. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(6):567-73. PMID: 12875414.
71. Issa VS, Bocchi EA. Antitrypanosomal agents: treatment or threat? *Lancet.* 2010;376(9743):768; author reply -9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61372-4.
72. Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaro C, Ramirez JA, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):358-62. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800006.

73. Meira WS, de Castro AM, Gontijo ED, Rassi A, Luquetti AO, Machado-Coelhos GL, et al. [Evaluation of blood tests, complement-mediated lysis and polymerase chain reaction in the verification of therapeutic efficacy in Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39 Suppl 3:107-9. PMID: 17605216.
74. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265.
75. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa053241.
76. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574.
77. Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(3):224-35. doi: 10.1590/0074-02760160334.
78. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/50066-782X2012000700001>.
79. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.
80. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(6):1727-33. doi: 10.1016/0003-4975(96)00141-5.
81. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8. PMID: 11426756.
82. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2013;166(6):976-82 e4. doi: 10.1016/j.ahj.2013.08.027.



RELATO DE CASO

Insuficiência Mitral Grave por Hipertireoidismo na Ausência de Dilatação Ventricular Esquerda***Severe Mitral Regurgitation by Hyperthyroidism in the Absence of Left Ventricular Dilatation***

Antonio José Lagoeiro Jorge, Wolney de Andrade Martins, Eliza de Almeida Gripp, Breno Macêdo de Almeida, Camila Cezário Rocha Paz Figueroa, Cíntia Lobo Sabino

Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Introdução

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune, causa mais comum de tireotoxicose,^{1,2} com envolvimento multissistêmico, que acomete principalmente mulheres entre os 40 e 60 anos de idade. É a causa mais prevalente de hipertireoidismo autoimune na gravidez^{1,2} e pode ser distinguida da tireotoxicose gestacional pela presença de bócio difuso e história de hipertireoidismo prévio.³ O hipertireoidismo clínico ocorre em 0,2 % das mulheres grávidas.⁴

A insuficiência cardíaca (IC) é uma rara manifestação da DG descompensada e representa um desafio diagnóstico devido à baixa suspeição clínica desta etiologia.¹

Relata-se caso de uma mulher grávida com DG que apresentou tireotoxicose e IC com grave disfunção mitral no final da gestação, porém sem dilatação ventricular.

Relato do caso

Paciente feminina, 23 anos, gestante de 37 semanas, com história prévia de DG, em tratamento irregular com Propiltiouracil há quatro anos, deu entrada no serviço de emergência devido à tosse seca e febre alta. Foi internada no setor de obstetrícia do hospital para investigação onde se constatou T4 livre de 6,0 ng/dL e TSH 0,011 ng/dL. Negou cirurgias prévias, hipertensão arterial, diabetes mellitus, febre reumática, tuberculose, uso de drogas ilícitas, etilismo ou tabagismo. Evoluiu com trabalho de parto e após quatro dias foi indicada a realização de cesariana por sofrimento fetal agudo. Recebeu alta hospitalar cinco dias após o parto em uso de Tapazol

20 mg/dia e propranolol 80mg/dia. Retornou ao hospital dois dias após a alta, queixando-se de cansaço, prostração, ortopneia e dispneia paroxística noturna. Apresentava-se lúcida, orientada, emagrecida, taquidispneica com uso de musculatura acessória, hipocorada (2+/4+), febril e tremor leve de extremidades. Pressão arterial de 150x80 mmHg; FC: 110 bpm; FR: 32 irpm; TAX: 38,4°C; exoftalmia e bócio de consistência fibroelástica e sem nodulações; ritmo cardíaco regular, bulhas hiperfonéticas, sopro sistólico de +++/6 em foco mitral; ausculta pulmonar com estertores finos em ambas as bases, sem edemas.

Hemoglobina de 7,4 g/dL; 18800 leucócitos; TSH: 0,034 ng/dL e T4 Livre: 1,92 ng/dL. Radiografia torácica com consolidação em hemitórax direito e congestão pulmonar. Realizado ecocardiograma transtorácico, que mostrou função e dimensões das cavidades ventriculares preservadas, com leve aumento biatrial e grave refluxo valvar mitral, sem lesão estrutural, com jato excêntrico. Insuficiência mitral (IM) grave foi caracterizada pelo jato excêntrico, que ocupava área maior que 40% do átrio esquerdo, e com fluxo holossistólico denso ao *color Doppler*. (Figura 1).

Foi iniciado antibiótico, furosemida 80 mg/dia, metildopa 750 mg/dia, propranolol 120 mg/dia e aumentada a dose do tapazol para 30 mg/dia. No oitavo dia de internação, a paciente encontrava-se assintomática e novo ecocardiograma mostrou regressão expressiva da regurgitação mitral (Figura 2). Recebeu alta assintomática, em classe funcional I da NYHA, e estável clinicamente.

Discussão

Apresenta-se o caso de uma gestante com hipertireoidismo prévio, sem tratamento adequado, que apresentou quadro de infecção pulmonar e IC associado à regurgitação mitral grave, confirmada pelo ecocardiograma e que, após otimização do tratamento,

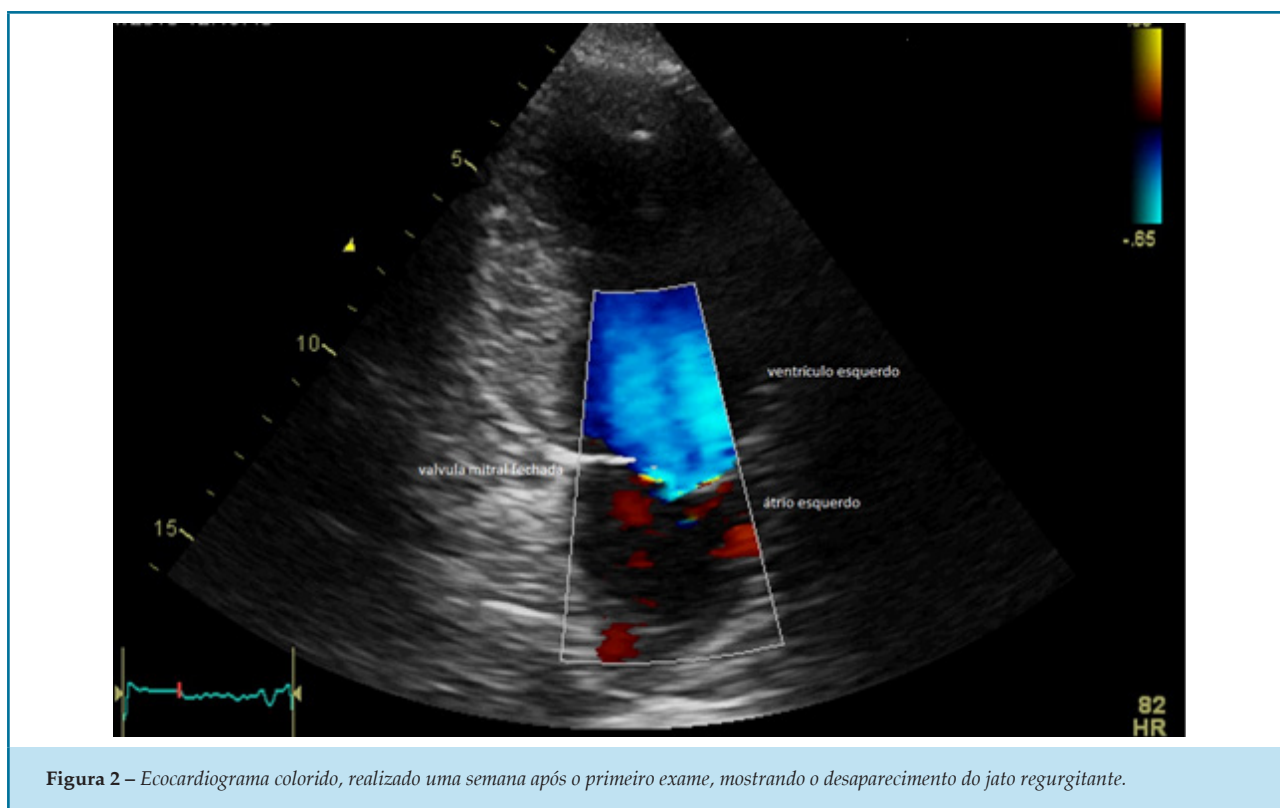
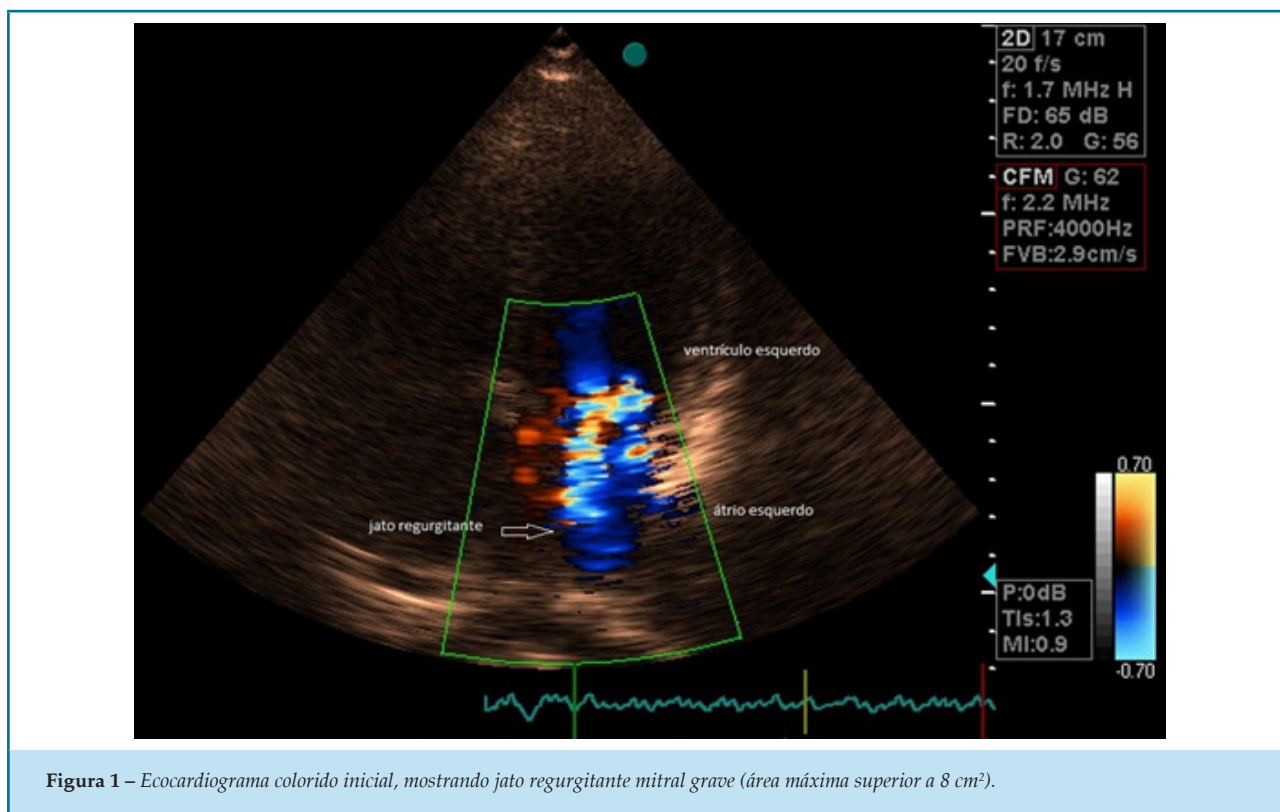
Palavras-chave

Insuficiência da Valva Mitral, Hipertireoidismo, Doença de Graves, Gestantes.

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge

Avenida Marques de Paraná, 303. CEP: 24033-900, Centro, Niterói, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

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



mostrou regressão completa do quadro clínico. É possível que a anemia e a infecção pulmonar tenham contribuído para exacerbar as alterações hemodinâmicas que concorreram para o alto débito nessa paciente.

O desenvolvimento de IC nesses pacientes ocorre por alterações da contratilidade, através da baixa otimização do aporte de oxigênio e da modificação da expressão das isoformas de miosina do cardiomiócito.⁵⁻⁷ Além disso, há aumento da volemia e da pressão diastólica final e, por conseguinte, intensificação do trabalho cardíaco.⁵⁻⁷ A presença de IM funcional na DG pode ocorrer secundária a um acúmulo de glicosaminoglicanos ou disfunção intrínseca no músculo papilar.⁸

A paciente apresentava valores elevados do T4 livre. Entretanto, as manifestações cardiovasculares do hipertireoidismo podem ocorrer devido a alterações mínimas nos níveis hormonais e incluem um aumento na frequência cardíaca em repouso, na contratilidade do miocárdio, na massa muscular ventricular e uma predisposição para arritmias atriais.⁹

A IC na DG é pouco comum e, quando ocorre, geralmente é devido ao alto débito biventricular com resistência vascular pulmonar e sistêmica normal ou diminuída. Acomete, na maior parte das vezes, os pacientes em extremos de idade ou aqueles com cardiopatia prévia, condições essas não apresentadas pela paciente do presente caso.

A IM na DG pode ocorrer por dilatação ventricular. No entanto, é importante ressaltar que, diferentemente do relato de caso feito por NG Cavros et al.,¹⁰ não houve evidências deste aumento na paciente. A causa da IM no presente caso deve estar associada ao aumento da

síntese de glicosaminoglicanos no endocárdio ou a uma disfunção intrínseca na atividade do músculo papilar.⁸

Nesse caso, houve relação entre os níveis de hormônio tireoidiano circulante e a gravidade da IM e da IC. O emprego de diuréticos e agentes antitireoidianos levou à regressão do quadro clínico em uma semana, com desaparecimento da insuficiência mitral.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Jorge AJL, Martins WA, Almeida BM. Obtenção de dados: Gripp EA, Almeida BM, Figueroa CCRP, Sabino CL. Análise e interpretação dos dados: Jorge AJL, Martins WA. Redação do manuscrito: Jorge AJL, Martins WA, Gripp EA, Almeida BM, Figueroa CCRP, Sabino CL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Martins WA, Gripp EA. Supervisão / como investigador principal: Jorge AJL.

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

O presente artigo faz parte da linha de pesquisa em insuficiência cardíaca do curso de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Sabah KM, Chowdhury AW, Islam MS, Cader FA, Kawser S, Hosen MI, et al. "Graves' disease presenting as bi-ventricular heart failure with severe pulmonary hypertension and pre-eclampsia in pregnancy—a case report and review of the literature." *BMC Res Notes*. 2014;7:814. doi: 10.1186/1756-0500-7-814.
2. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223-43. PMID: 9281381.
3. Pearce E. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):700-6. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.007.
4. Nazarpour S, Ramezani Teherani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunctions and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(7):387-96. PMID: 26494985.
5. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. (eds.). *The thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lipincott-Raven; 2000. p. 596-604.
6. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-9. doi:10.1056/NEJM200102153440707.
7. Babenko AY, Bairamov AA, Grineva EN, Ulupova EO. Thyrotoxic cardiomyopathy: cardiomyopathies - from basic research to clinical management. 2012;255:553-80. doi: 10.5772/29331.
8. Reynolds JL, Woody HB. Thyrotoxic mitral regurgitation: A probable form of intrinsic papillary muscle dysfunction. *Am J Dis Child*. 1971;122(6):544-8. PMID:5156265.
9. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J Jr, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol*. 2000;23(6):402-8. PMID: 10875028.
10. Cavros NG, Old WD, Castro FD, Estep HL. Reversible mitral regurgitation and congestive heart failure complicating thyrotoxicosis. *Am J Med Sci*. 1996;311(3):142-4. PMID: 8615390.



RELATO DE CASO

Melhora de Dissincronia Induzida por Estimulação Septal do Ventrículo Direito em uma Criança com Tetralogia de Fallot

Improvement of Pacing-Induced Dyssynchrony by Right Ventricular Septal Stimulation in a Child with Tetralogy of Fallot

Alexander González Guillen, Michel Cabrera Ortega, Francisco Díaz Ramírez, Dunia Bárbara Benítez Ramos

Cardiocentro Pediátrico "William Soler", Boyeros, Havana – Cuba

Introdução

O bloqueio atrioventricular total (BAVT) não é uma complicação incomum após cirurgia para correção de tetralogia de Fallot (TdF). A escolha do sítio de estimulação ventricular em pacientes que necessitam de terapia com marca-passo depende de fatores como idade, peso, presença de anomalia venosa e curto-circuito intracardíaco. Os efeitos nocivos da estimulação ventricular são mais acentuados durante estimulação do ventrículo direito (VD), mas mesmo sim, a estimulação de sítios no VD foi definida como sendo ótima em alguns pacientes com e sem cardiopatias congênitas.¹

Relato do caso

Um menino de 4 anos com história de TdF corrigida cirurgicamente recebeu um marca-passo de câmara única em modo de resposta (VVIR) implantado no epicárdio do ventrículo esquerdo (VE) devido a um BAVT pós-operatório (Figura 1a). Durante a estimulação do VE, o eletrocardiograma (ECG) demonstrou aumento na duração do complexo QRS e um padrão acentuado de bloqueio de ramo direito (BRD) com complexos QRS estimulados negativos em derivações inferiores (Figura 1b). Avaliações ecocardiográficas subsequentes mostraram dissincronia interventricular e intraventricular direita, associada a uma dilatação

progressiva do VD. Após 1 ano de estimulação ventricular, o paciente desenvolveu disfunção do VD com uma fração de variação de área (FVA) de 28% e uma excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) de 12 mm. Além disso, um *strain* bidimensional refletiu um índice de dissincronia de VD de 56 ms, com o pior retardo QS na porção médio-septal do VD (195 ms). Considerando os efeitos benéficos da estimulação septal,^{1,2} o paciente foi submetido a uma substituição de eletrodo e marca-passo. Um eletrodo ventricular ativo (Medtronic CapSureFix, Medtronic Limited, Watford, Reino Unido) foi fixado na região médio-septal do VD (Figura 2), obtendo limiares adequados de detecção e estimulação. Após estimulação médio-septal do VD em sítio único, um ECG de superfície de 12 derivações revelou complexos QRS com duração mais curta e um padrão de bloqueio de ramo esquerdo com complexos QRS estimulados positivos nas derivações inferiores. Além disso, houve uma redução imediata da dissincronia interventricular para 31 ms e o índice de dissincronia do VD para 27 ms. Uma avaliação ecocardiográfica mostrou um aumento no FVA (39%) e TAPSE (15 mm), com uma redução dos diâmetros do VD 3 meses após a terapia.

Discussão

O VE é o melhor local de estimulação na população pediátrica.³ No entanto, Karpawich et al.¹ demonstraram que o melhor local para implantação do eletrodo varia de acordo com o paciente e a cardiopatia congênita. Em nosso caso, a estimulação do VE produziu uma contração dissincrônica do VD, evidenciada por um aumento da duração do QRS e por parâmetros ecocardiográficos.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Tetralogia de Fallot / cirurgia; Bloqueio Atrioventricular; Disfunção do Ventrículo Direito; Terapia de Ressincronização Cardíaca.

Correspondência: Michel Cabrera Ortega

Calle 100 y Perla, Postal Code: 10800. Altahabana. Boyeros. La Habana, Boyeros – Cuba
E-mail: michel@cardiows.sld.cu; anrossca@yahoo.es

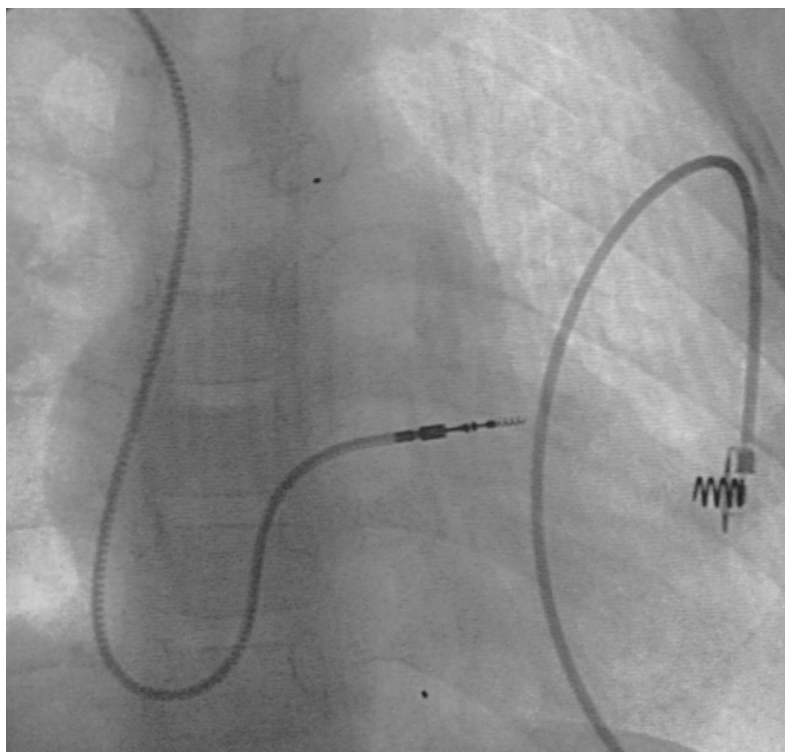
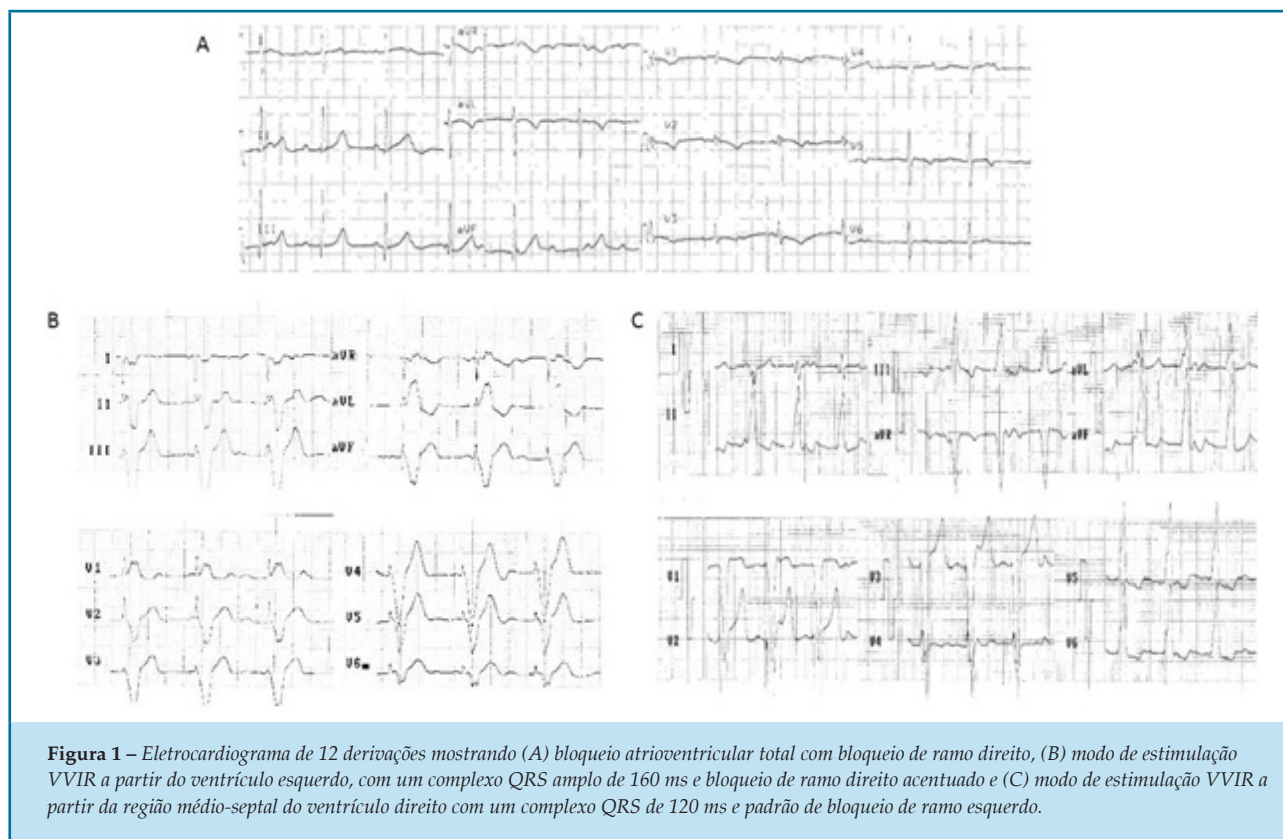


Figura 2 – Aspecto fluoroscópico mostrando a posição final do eletrodo na localização médio-septal do ventrículo direito.

A correção da TdF é muitas vezes seguida de um atraso na condução do VD e BRD. Um estudo em um modelo animal de TdF corrigida evidenciou a sequência de ativação relacionada ao BRD, primeiro com a ativação da região VE basolateral e, por último, ativação da área da parede livre do VD.⁴ Além disso, a estimulação do VE intensifica um BRD basal e o atraso observado na ativação elétrica pode induzir uma contração dissíncrona do VD com um impacto negativo sobre a função ventricular direita. Este BRD pode, na realidade, responder melhor com estimulação do VD quando comparado com a do VE. Colocação do eletrodo do marca-passo em estreita proximidade com o sistema de condução normal reestabelece a sincronia intraventricular e oferece um potencial de melhora da função ventricular. Karpawich et al.¹ avaliaram as variáveis fisiológicas de contratilidade (dP/dt e $dP/dt/p$) em vários locais em pacientes mais jovens com e sem cardiopatia congênita. Os resultados demonstraram que o sítio de implantação médio-septal ventricular oferece a melhor contratilidade ventricular estimulada.¹ Além disso, os autores recomendam que a estimulação biventricular (Biv) pode não ser necessária se o local da estimulação associado à melhor resposta contrátil puder ser estabelecido.¹ Adicionalmente, dois estudos evidenciaram que tanto a estimulação do VD quanto a Biv melhoram o dP/dt do VD em pacientes com TdF corrigida e os sinais clínicos de insuficiência do VD.^{4,5} Estas conclusões confirmam os efeitos benéficos da estimulação do VD em indivíduos com disfunção cardíaca direita e BRD, com preferência para a estimulação Biv quando há falência ventricular esquerda concomitante.

Recomendamos a estimulação em sítio único com base na vantagem de um eletrodo ventricular único em crianças pequenas prolongar a vida útil da bateria e reduzir complicações vasculares e problemas associados ao eletrodo. Dados em crianças com insuficiência ventricular esquerda

sugerem que a estimulação de um único local possa ser suficiente para a terapia de ressincronização cardíaca.^{6,7} A alteração do local de estimulação deve ser considerada se exames ecocardiográficos de rotina demonstrarem dilatação ou disfunção ventricular. No entanto, uma abordagem individual pode ser melhor para identificar o local ótimo de estimulação, a fim de evitar futuros efeitos negativos sobre a ativação elétrica e o desempenho cardíaco.

Estímulo a partir de um sítio médio-septal está associado com as melhores respostas hemodinâmicas e sincronia ventricular em comparação com outros sítios de estimulação do VD. Isto explica o sucesso da ressincronização cardíaca observada em nosso paciente e confirma que o local de estimulação ventricular é o principal determinante da função de bomba cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Guillen AG, Ortega MC. Obtenção de dados: Ortega MC, Ramos DBB. Análise e interpretação dos dados: Ramos DBB, Ramírez FD. Redação do manuscrito: Guillen AG, Ortega MC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Guillen AG, Ortega MC, Ramírez FD, Ramos DBB.

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. Karpawich PP, Singh H, Zelin K. Optimizing paced ventricular function in patients with and without repaired congenital heart disease by contractility-guided lead implant. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):54-62. doi: 10.1111/pace.12521.
2. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non - apical vs. apical pacing: a systematic review and meta - analysis of randomized - controlled trials. *Europace*. 2012;14(1):81-91. doi: 10.1093/europace/eur240.
3. Janousek J, van Geldorp IE, Krupicková S, Rosenthal E, Nugent K, Tomaske M, et al. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation*. 2013;127(5):613-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428.
4. Thambo JB, Dos Santos P, De Guillebon M, Roubertie F, Labrousse L, Sacher F, et al. Biventricular stimulation improves right and left ventricular function after Tetralogy of Fallot repair: Acute animal and clinical studies. *Heart Rhythm*. 2010;7(3):344-50. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.11.019.
5. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation*. 2003;107(18):2287-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000070930.33499.9F.
6. Tomaske M, Breithardt OA, Balmer C, Bauersfeld U. Successful cardiac resynchronization with single-site left ventricular pacing in children. *Int J Cardiol*. 2009;136(2):136-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.048.
7. Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T. Reversal of pacing induced heart failure by left ventricular apical pacing. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2637-8. doi: 10.1056/NEJMc072317.

ERRATA

Edição de Janeiro e Fevereiro de 2018, vol. 31(1), págs. 33-46

No artigo “Visão Geral com Meta-Análise de Revisões Sistemáticas sobre o Valor Diagnóstico e Prognóstico da Angiotomografia de Coronárias na Emergência” dos autores 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, retirar a instituição Centro de Ensino e Pesquisa e Laboratório de Ecocardiografia (ECOLAB) do Hospital e Fundação São Lucas² e considerar correta a instituição Rede e Hospital Primavera - Centro de Imagem² – Aracaju, SE - Brasil.

NOTÍCIAS

Calendário

45º Congresso da SBCCV

19 a 21 de abril de 2018

Goiânia (GO)

<http://sbccv.org.br/45congresso/>

30º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

De 9 a 12 de Maio de 2018

Bahia Othon Palace Hotel (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/congresso2018/default.asp>

Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - DEIC 2018

28 a 30 de junho de 2018

Goiânia (GO)

<http://www.deic2018.com.br/>

XXXVIII Congresso Norte-nordeste de Cardiologia / XXIII Congresso Paraibano de Cardiologia

De 2 a 4 de Agosto de 2018

Centro de Convenções do Hotel Tambaú (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/congresso.html>

8º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular

De 9 a 11 de Agosto de 2018

Centro de Convenções Centro Sul (SC)

<http://www.congressodic.com.br/>

XXX Congresso da SBC/ES

De 16 a 18 de Agosto de 2018

<http://sociedades.cardiol.br/es/>

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XXV Congresso Nacional da SBC/DERC

De 25 a 27 de Outubro de 2018

Costão do Santinho Resort

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-derc/2016/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

De 31 de Outubro a 3 de Novembro de 2018

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dcp/2010/default.asp>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

XXXV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas

De 22 a 24 de Novembro de 2018

Centro de Convenções, Goiânia, GO

<http://sobrac.org/sobrac2018/>

Vol. 31, Nº 3, Maio e Junho 2018

Acurácia da Cardiografia por Impedância em Infarto Agudo do Miocárdio: Uma Revisão de Literatura

Accuracy of Impedance Cardiography in Acute Myocardial Infarction: A Literature Review

Lucelia dos Santos Silva, Fernanda Faria Reis, Monique Evelyn Santos Silva, Dalmo Valerio Machado de Lima

Consumo Leve a Moderado de Álcool e Isquemia Miocárdica à Ecocardiografia sob Estresse Físico

Low to Moderate Alcohol Consumption and Myocardial Ischemia on Exercise Stress Echocardiography

Vítor Joaquim Barreto Fontes, Maria Júlia Silveira Souto, Antônio Carlos Sobral Sousa, Enaldo Vieira de Melo, Flávio Mateus do Sacramento Conceição, Caio José Coutinho Leal Telino, Mirella Sobral Silveira, Jéssica Aparecida de Santana Dória, Carlos José Oliveira de Matos, Joselina Luzia Menezes Oliveira

Insuficiência Cardíaca: Relação entre Parâmetros Antropométricos, Composição Corporal e Integridade Celular

Heart Failure: Correlation between anthropometric parameters, body composition and cell integrity

Tathiana Carestiatto Faria, Denise Tavares Giannini, Patrícia Vasconcelos Fontana Gasparini, Ricardo Mourilhe Rocha

Utilidade Clínica da Cistatina C para Avaliação do Prognóstico das Síndromes Coronarianas Agudas: Uma Revisão Sistemática e Metanálise

Clinical Usefulness of Cystatin C to Assess the Prognosis of Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Karine Farnese Costa Martucheli e Caroline Pereira Domingueti



INTERNATIONAL JOURNAL OF

Cardiovascular SCIENCES